

UNIVERSITE DE GENEVE
Clinique de dermatologie et vénérlogie
Unité d'hémostase

FACULTE DE MEDECINE
Professeur P. LAUGIER
Docteur C.A. BOUVIER

ETUDE DES VASCULARITES ALLERGIQUES ET DE L'ADHESIVITE PLAQUETTAIRE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jean-Walter URSENBACHER

de

HEIMISWIL (Berne) et VERNIER (Genève)

Thèse No 3529

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

UNIVERSITE DE GENEVE
Clinique de dermatologie et vénérologie
Unité d'hémostase

FACULTE DE MEDECINE
Professeur P. LAUGIER
Docteur C.A. BOUVIER

ETUDE DES VASCULARITES ALLERGIQUES ET DE L'ADHESIVITE PLAQUETTAIRE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jean-Walter URSENBACHER

de

HEIMISWIL (Berne) et VERNIER (Genève)

Thèse No 3529

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Paul Laugier et du docteur Claude A. Bouvier, privat-docent, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 septembre 1976

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3529



Nous remercions le professeur Paul Laugier qui nous a accueillis dans son service et qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Nous lui exprimons ici notre gratitude pour avoir mis à notre disposition le matériel nécessaire à l'élaboration de ce travail.

Nous remercions également le docteur Claude-André Bouvier, privat-docent, chef de l'unité d'hémostase, qui a bien voulu nous faire l'amitié de corriger l'ensemble de ce travail et nous prodiguer de nombreux conseils sur sa rédaction.

Notre gratitude s'adresse aussi à Madame G. Bernard, secrétaire; Mademoiselle P. Gaudin et Madame M. Pisteur, qui nous ont apporté leur aide dans l'élaboration de ce travail.

A MES PARENTS

A MA FEMME

Chapitre I

INTRODUCTION

=====

Définition :

On attribue généralement à un mécanisme allergique certaines vascularites cutanées telle que l'érythème noueux et les vascularites nodulaires hypodermiques, mais ce ne sont pas elles que nous étudierons.

Nous estimons en effet que l'on doit considérer comme vascularites allergiques uniquement les lésions dont l'histologie montre l'atteinte :

1) des petits vaisseaux avec nécrose fibrinoïde de leurs parois;

2) du tissu conjonctif périvasculaire avec une infiltration de polynucléaires frappés de pycnose et caryoclasie.

Cette vascularite peut également être désignée sous les termes d'angéite nécrosante ou d'angéite leucocytoclasique. Ces angéites cutanées ont été étudiées par Gougerot, Duperrat et Ruiter dès 1954, sous le nom d'artériolites allergiques puis par Winkelmann et Ditto (1964).

Cette image histologique peut faire évoquer une pathogénie commune par un groupe de maladies comprenant aussi bien la lésion cutanée la plus bénigne, que des atteintes multiviscérales mortelles. La littérature concernant les vascularites allergiques est particulièrement dense et confuse en raison de leur caractère apparemment disparate. C'est pourquoi nous nous bornerons à l'étude des manifestations cutanées et, plus particulièrement, des vascularites purpuriques et nécrotiques.

-:~::~:-:-:-

Chapitre II

ETUDE CLINIQUE ET PATHOLOGIQUE

1. Angéites allergiques cutanées.

Gougerot, le premier, a parfaitement décrit, sous le terme de maladie trisymptomatique, une entité cutanée où l'on trouve une image histologique de vascularite allergique. Cette affection associe trois sortes de lésions :

- des nodules dermiques, petits, arrondis, de deux à sept millimètres;
- des macules purpuriques;
- des éléments érythémato-papuleux de deux à dix millimètres, ne dépassant que rarement deux centimètres.

Certaines formes annulaires circonscrites peuvent faire évoquer un érythème polymorphe et, de même, on peut constater des plaques urticariennes.

L'éruption, qui se voit généralement chez l'adulte, est localisée aux membres inférieurs. L'évolution se fait par poussées accompagnées de fièvre, d'asthénie et d'arthralgies. Le pronostic reste bénin dans la règle.

Chez certains sujets, on ne peut constater qu'une seule poussée ; ceci semble le cas pour les trisymptômes déclenchés par des médicaments.

Gougerot et Duperrat (1954) ont décrit des éruptions tétra- ou pentasympptomiques, lorsque des bulles et (ou) des lésions nécrotiques s'ajoutent aux autres éléments. C'est Duperrat qui, le premier, a parlé d'allergides nodulaires.

L'histologie reste cependant la clef de voûte du diagnostic.

2. Histologie.

Histoire : Le premier qui ait insisté sur les lésions anatomopathologiques d'angéite allergique chez l'homme est Gougerot qui a décrit en 1933, dans son trisyndrome, des "précipités péri-capillaires" et la présence de polynucléaires intacts et nécrosés schématisant des lésions considérées par la suite comme phénomène d'Arthus ; il isolait ainsi histologiquement un des types d'angéite allergique.

Par la suite, d'autres auteurs, tels que Rich et coll. (1943), Ruiter et Winkelmann (1954), ont ajouté à l'angéite de Gougerot d'autres types d'angéite. Il faut cependant encore citer les travaux d'histopathologie immunologique de Levenson (1964), Cochrane (1968), Cormane (1970), Copeman (1970), Stringa (1967), Thivolet (1968) qui ont apporté des précisions au diagnostic d'angéite allergique.

Pour réaliser une étude anatomo-pathologique précise des angéites allergiques, il est indispensable :

1) de faire la biopsie précocément dès le début de l'éruption avant la transformation évolutive de la lésion histologique;

2) d'examiner plusieurs vaisseaux d'une ou plusieurs coupes avant d'arriver à une conclusion diagnostique.

Bazex et coll. (1973) au XIVème Congrès de l'association des Dermatologistes de langue française à Genève, ont proposé la classification suivante qui repose, en fait, sur les travaux des anatomo-pathologistes déjà cités, ainsi que sur leurs travaux personnels.

Trois types d'angéites allergiques peuvent être décrits :

- Type I : Angéite leucocytoclasique nécrotique.
 - Type II : Angéite leucocytoclasique non nécrotique.
 - Type III : Angéite lymphohistiocytaire.
- Type I : Angéite leucocytoclasique nécrotique.

Nous pouvons schématiquement diviser les lésions en deux groupes :

a) celles qui ont un rapport direct avec le processus;

b) celles qui sont secondaires.

- a) Lésions en rapport direct avec le processus selon Cox (1971), elles sont au nombre de trois :

1) Nécrose de la paroi capillaire : les cellules endothéliales sont détruites, avec disparition des limites cellulaires ; les noyaux, qui se morcellent, sont colorés en noir foncé par l'hématoxyline ; le protoplasme devient homogène et la couche endothéliale est remplacée par une sorte de manchon homogène, parsemé de débris nucléaires.

2) Accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la lumière des capillaires et péricapillaires : il se produit une nécrose cellulaire avec nombreux débris de noyaux ; c'est le phénomène de leucocytoclasie ; ce phénomène, très net autour des capillaires, peut se voir aussi à l'intérieur des capillaires.

3) Dépôt de matériel fibrinoïde sur la paroi des capillaires : cette couche est disposée concentriquement contre la paroi capillaire et autour de cette paroi. Ce dépôt, déjà signalé par Gougerot (1957), est constitué par de la fibrine à laquelle se trouve associé un précipité complexe : antigène, anticorps, complément mis en évidence par l'immunofluorescence.

Il est à noter que, parfois, ces différents types de lésions peuvent manquer de netteté. La nécrose peut n'être que visible sur une partie des capillaires ; les dérivés antigéniques du fibrinogène peuvent être difficilement mis en évidence.

- b) Les autres lésions sont secondaires et non spécifiques :
 - Une extravasation de globules rouges autour des vaisseaux.
 - Une thrombose plus ou moins complète des capillaires.

Ce sont ces deux types de lésions qui expliquent le purpura et les lésions diverses épidermiques consécutives à l'anoxie qui peuvent aller jusqu'à la nécrose.

Rarement, dans ces angéites dermiques, peut se produire une réaction granulomateuse tardive constituée par différents types de cellules inflammatoires, histiocytes, plasmocytes, polynucléaires, éosinophiles, cellules géantes, etc ...

Les thromboses vasculaires, qui se développent brutalement au cours d'une artériosclérose, d'une fibrinolyse, simulent cliniquement un élément d'angéite leucocytoclasique, car elles peuvent provoquer, autour des vaisseaux, des réactions inflammatoires riches en polynucléaires s'altérant rapidement ; mais ici le phénomène initial est la thrombose, et la réaction inflammatoire est secondaire.

De même que les lésions de grattage peuvent prendre un aspect identique à celui d'une angéite nécrotique leucocytoclasique où coexistent les trois signes primordiaux déjà cités ; seule l'immunofluorescence, qui ne met pas en évidence la présence d'immunoglobulines, permet le diagnostic.

- Type II : Angéite allergique leucocytoclasique non nécrotique.

1) Description anatomo-pathologique : C'est le tableau anatomo-pathologique réalisé dans le purpura type Henoch-Schönlein dont la nature allergique est indiscutable.

Il existe trois types de lésions :

a) Altérations capillaires : l'endothélium est constitué de cellules oedématisées, non nécrosées, desquamant dans la lumière capillaire et pouvant parfois l'obstruer.

b) Amas de polynucléaires neutrophiles dans la lumière des capillaires : Ceux-ci traversent la paroi et se nécrosent. On aperçoit alors des débris de noyaux : la leucocytoclasie est toujours nette.

c) Extravasation de globules rouges à travers la paroi.

d) Il n'y a jamais de précipité d'immunoglobuline dans la paroi autour des capillaires.

e) A un stade tardif et d'une façon constante, peut survenir une dégénérescence fibrinoïde des capillaires.

Ce type de lésion peut se retrouver lors d'une éruption médicamenteuse mais, dans ce cas, les capillaires entourant les annexes de la peau peuvent être envahis par ce processus.

On différencie ces lésions des purpuras thrombopéniques où l'extravasation des globules rouges est le phénomène primordial, et dans lesquels les réactions endothéliales, ainsi que la réaction inflammatoire, sont discrètes.

- Type III : Angéite allergique lymphohistiocytaire.

1) Anatomo-pathologie : Mathe et coll. ont démontré en 1960 que certains médicaments étaient capables de déclencher des éruptions dont la base anatomo-pathologique est une angéite lymphocytaire. Ces faits ont été confirmés par Winkelmann (1964) Fellner (1965), Basex et coll. (1965).

a) Capillaires dilatés pratiquement toujours avec endothélium oedématié. Quelques cellules endothéliales peuvent se détacher et se nécroser : il existe une couche de fibrine adhérente aux cellules endothéliales contre laquelle les cellules du sang circulant viennent se coller, s'insérer, entre les filaments de fibrine. Il existe des débris de substance fibrinoïde dans les cellules endothéliales.

b) Autour des vaisseaux se trouvent des cellules lymphohistiocytaires peu nombreuses pouvant subir un phénomène de leucocytoclasie.

c) Presque toujours, il existe entre ces cellules des plasmocytes, quelques polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles et, parfois, une extravasation de globules rouges.

d) A l'immunofluorescence, on a pu mettre en évidence des dépôts de complexes immunoglobuliniques dans les cellules endothéliales.

e) Au microscope électronique, on peut se rendre compte que les lésions de l'endothélium précèdent l'apparition des cellules inflammatoires.

L'angéite lymphocytaire a été décrite dans les éruptions morbilliformes provoquées par une hypersensibilité à la Pénicilline et dans d'autres allergies médicamenteuses, et dans le lupus érythémateux subaigu mais, dans ce dernier, les plasmocytes sont toujours en grand nombre, et il se produit une réaction fibroblastique.

2) Diagnostic différentiel : De nombreuses dermatoses s'accompagnent d'infiltrat lymphocytaire péri-capillaire (psoriasis, eczéma, etc ...). Mais, dans ces dermatoses, les lésions dermo-épidermiques sont très précoces, présentent des caractères anatomo-pathologiques spécifiques, et on ne retrouve pas les signes de la vascularite lymphohistiocytaire que nous venons d'étudier.

Il est probable que ces trois types d'angéites relèvent d'un mécanisme physiopathologique différent, mais l'intérêt étiologique est peu important.

Une allergie à la Pénicilline se manifeste généralement par une angéite lymphohistiocytaire, mais il a été décrit des angéites du premier et du deuxième type.

Toutefois, il faut préciser que, surtout dans les types I et II, les lésions souvent atypiques peuvent présenter de grosses difficultés diagnostiques.

3) Pathogénie et étude immunologique des vascularites allergiques :

a) Pathogénie : La pathogénie des vascularites allergiques reste pour l'instant assez mal connue, et les diverses théories avancées ne sont encore que des hypothèses.

Il est fort possible qu'il n'y ait pas un seul mais plusieurs types de nécrose fibrinoïde, chacune présentant une signification pathologique et biologique différente (Alarcon-Segovia et Brown 1971).

En 1950, Klinge décrit une nécrose fibrinoïde des vaisseaux de lapin ayant reçu des injections répétées de sérum de cheval.

Il est également admis que les complexes antigènes-anticorps sont pathogéniques.

Dans la maladie sérique expérimentale, Dixon et coll. (1961-1963) ont montré la présence de complexes antigènes-anticorps solubles dans la circulation périphérique, et ont pu les localiser dans la région tissulaire. Le complexe antigènes-anticorps peut aboutir à deux effets différents :

- Il peut se fixer sur les basophiles tissulaires.
- Il peut fixer le complément et attirer ainsi des granulocytes-neutrophiles.

Ces différents phénomènes seront abordés en nous basant sur le schéma qu'ont préconisé Gell et Coombs (1968), qui se prête aisément à la classification des vascularites allergiques cutanées.

Biologie des réponses immunologiques.

1) Réponse immédiate (dépend de l'anticorps circulant) :

a) Anaphylaxie passive : L'antigène réagit avec l'anticorps fixé au préalable sur la peau.

Cette réaction peut être produite expérimentalement par l'injection intradermique de l'anticorps. Quelques heures plus tard, l'antigène spécifique est injecté par voie intra-veineuse. L'anticorps a donc pu se fixer dans le tissu avant de rencontrer l'antigène.

Conséquence : il se produit une libération d'amines vasoactives, de brève durée d'action : l'histamine à partir des mastocytes, la sérotonine à partir des plaquettes et la bradykinine, substance proches des kallidines, formée à partir des alpha-globulines plasmatiques.

Par des techniques d'immunofluorescence, on trouve dans ces lésions des immunoglobulines et du fibrinogène. Le complément ne semble donc pas intervenir dans la pathogénie de ces lésions.

b) Phénomène d'Arthus : Il n'en est pas de même pour le phénomène d'Arthus : la cellule prédominante de l'infiltrat est le granulocyte neutrophile.

Le phénomène d'Arthus est l'une des réactions immunologiques locales la mieux étudiée (la vascularite nécrosante nous résume toutes les phases de l'inflammation aiguë). Il est induit par l'union de l'antigène avec l'anticorps dans la paroi vasculaire. Le complément est aussitôt activé. Les dépôts

en immunofluorescence sont constitués par les immunoglobulines et le complément. Ce dernier joue un rôle décisif dans la genèse de la lésion en formant le complexe trimoléculaire. C'est ce complexe trimoléculaire qui aboutit à la libération d'une substance chimiotactique pour le neutrophile. Cette substance a déjà été identifiée comme étant un complexe trimoléculaire activé, connu sous le nom de C5-6-7, car il est formé par les composants 5, 6 et 7 du complément. C'est après la libération du facteur chimiotactique qu'affluent les neutrophiles aux sites contenant les dépôts antigènes-anticorps. Avec les fractions C3a et C5a, ils forment l'anaphylatoxine qui est un puissant libérateur d'histamine (Muller-Eberhard et coll. 1970).

La nature du comportement des neutrophiles envers l'effet chimiotactique des C5-6-7 n'est pas claire.

De nombreux travaux permettent de penser qu'au moins deux enzymes de neutrophiles sont impliqués dans la réponse chimiotactique de ces cellules. Le premier enzyme est une estérase possédant les caractères biochimiques d'une acétyl-estérase, alors que le second enzyme est une proestérase ayant une affinité pour les combinaisons des acides aminés aromatiques. Ce dernier enzyme est transformé en estérase active lorsque les neutrophiles entrent en contact avec les complexes C5-6-7. Ces deux enzymes sont nécessaires au chimiotactisme des neutrophiles. Le blocage de l'un des enzymes abolit le chimiotactisme. Les neutrophiles parvenus dans la paroi vasculaire phagocytent les complexes immunoglobuliniques dans le but probable d'éliminer l'agent pathogène.

La libération d'enzymes contenus dans les neutrophiles serait capable de provoquer la dégradation des protéines et de la structure des vaisseaux sanguins.

Knitter et Cochrane (1965) ont démontré la relation existant entre les lésions vasculaires-artérielles et les neutrophiles circulants. Le rôle important joué par les neutrophiles dans la production des lésions vasculaires tient au facteur suivant :

a) Janoff (1968) a démontré qu'en injectant un lysat de granules de neutrophiles dans le derme, il s'ensuivait une vascularite aiguë. L'effet peut être bloqué par des inhibiteurs des enzymes protéolytiques.

b) les composants de la structure vasculaire sensibilisés sont impliqués dans les effets de ces enzymes provenant des lysosomes.

Les enzymes lysosomales capables d'agir directement sur les structures vasculaires sont des peptides basiques provenant des neutrophiles, et ces peptides riches en arginine et en lysine ont une propension à provoquer la libération d'histamine des mastocytes, la contraction des muscles lisses et des troubles de la perméabilité vasculaires. On peut comprendre combien de telles substances peuvent être susceptibles d'accélérer les lésions vasculaires par suite de l'augmentation de la perméabilité de la peau, dans laquelle se trouvent des vaisseaux en voie de destruction par le fait de l'atteinte enzymatique des neutrophiles.

Il semble que les complexes immunologiques circulants puissent se localiser plus facilement au niveau des structures vasculaires chez les animaux d'expérimentation lorsque ceux-ci ont été traités par l'histamine. L'histamine augmenterait, non seulement la perméabilité vasculaire en elle-même, mais elle pourrait aussi, par un processus encore inconnu, provoquer une augmentation des dépôts de complexes immunologiques dans la paroi vasculaire (Majno et Palade 1961).

Parmi les antigènes qui peuvent être à l'origine de ces lésions en pathologie humaine, on doit penser aux virus et aux bactéries. Certaines maladies à virus comme le moloney sarcome virus, ainsi que l'antigène australien, ont déjà été étudiées expérimentalement.

La littérature nous apprend l'importance particulière que jouent les germes gram positifs, staphylocoques et streptocoques surtout, dans ces réactions (Parish et coll.1971).

Ces bactéries avec leurs anticorps provoquent l'apparition de complexes immuns et, par la suite, toute nouvelle bactériémie ou infection locale, peut être suivie d'un état comparable à celui d'une maladie type complexe immun.

Quel est le mécanisme à l'origine de la lésion inflammatoire provoquée par le complexe immun ?

Le fait le plus important est la dimension du complexe. Lorsque l'antigène est quantitativement plus important que l'anticorps, les complexes immuns formés sont trop petits et quittent le sang à travers les parois capillaires, sans endommager la membrane basale et ne fixent pas le complément.

Par contre, s'il y a formation plus abondante d'anticorps, il y a des complexes avec excès d'anticorps qui sont trop grands. Ils sont alors phagocytés par le système réticulo-endothélial ou par les neutrophiles. Entre les deux extrêmes,

on trouve des complexes qui resteront en circulation et pourront se déposer au niveau des artérioles et capillaires, fixer le complément et ne pas être phagocytés si rapidement.

2) Réponse retardée .

Les recherches de von Pirquet sont l'origine de nos connaissances sur la lésion du type tuberculinique (réaction retardée). Les cellules inflammatoires prédominantes sont les lymphocytes et, par les méthodes d'immunofluorescence, on ne trouve que de la fibrine ou fibrinogène autour des vaisseaux (Miescher 1957). Cette réaction se produit également chez les cobayes dont le complément sérique a été inhibé par des injections de venin de cobra, c'est-à-dire que la lésion se produit sans participation du système du complément. On a envisagé récemment que le lymphocyte "T" pourrait être la cellule responsable de cette lésion.

Immunoflorescence. Il est possible de déterminer le caractère immunologique de certains types de vascularites, en partie, par la recherche des immunoglobulines et du complément fixé "in vivo" et ceci, par la méthode d'immunoflorescence. Ces techniques d'immunoflorescence sont dues à Coons et coll. (1950).

Dixon et coll., en 1950, par cette méthode, ont pu démontrer que, dans l'allergie vasculaire, les anticorps apparaissent dans la circulation parallèlement à la disparition de l'antigène ; ils circulent sous forme de complexes antigène-anticorps et se déposent dans les vaisseaux. C'est par une méthode identique que Cochrane et Weigle (1958) ont constaté, dans le phénomène d'Arthus, inversé, actif et passif, que la combinaison de l'antigène avec l'anticorps se produit au niveau des parois vasculaires.

Plus tard, Cochrane et coll., en 1959, 1963 et 1966, confirment que la destruction des vaisseaux dépend de la présence des complexes antigènes-anticorps. Après leur combinaison avec le complément, les complexes antigène-anticorps ont une activité chimiotactique pour les leucocytes qui, en phagocytant ou simplement en entrant en contact avec les complexes immuns, libèrent des enzymes protéolytiques et causes des dommages directs à la paroi vasculaire (Ward et Cochrane 1964).

Cependant, dans l'anaphylaxie, contrairement au phénomène d'Arthus, les précipités des complexes antigène-anticorps se déposent dans le stroma conjonctif, hors des vaisseaux, comme ont pu le démontrer Mc Kinnon et coll. en 1957, en employant des antigènes et anticorps marqués et par immunoflorescence.

Par immunofluorescence également Jablonska et coll. en 1970, montrent des différences nettes entre le phénomène d'Arthus et celui de Schwarzmann. Dans ce dernier, il ne constate aucun dépôt immun, ni fixation de complément dans la paroi vasculaire. Ces différences sont appréciables seulement pendant les 4 à 5 premières heures, après l'injection déclenchante, avant l'apparition des lésions hémorragiques. Par la suite, les immunoglobulines s'accumulent dans l'environnement des vaisseaux et dans le stroma conjonctif, ce qui rend difficile, et parfois même impossible, l'appréciation de la morphologie des vaisseaux.

Relation entre lésion endothéliale et agrégation plaquettaire.

Les phénomènes responsables de l'activation intravasculaire des mécanismes de la coagulation sont d'une importance fondamentale, aussi bien pour la compréhension de l'hémostase que pour celle de la genèse thrombo-embolique. Le concept d'une activation plaquettaire, au niveau des lésions endothéliales mettant à nu la membrane basale, a été partiellement vérifié par Spaet et Erischson (1966), puis par Tranzer et Baumgartner (1967). De nombreuses causes peuvent modifier l'endothélium : toxines bactériennes, réactions immunologiques et dépôts de complexes antigène-anticorps, etc... Récemment, on a pu démontrer, à l'aide d'une technique de leucoconcentration, la présence de cellules endothéliales desquamées dans le courant sanguin de sujets souffrant d'affections cardio-vasculaires ou chez des animaux soumis à des injections de toxines bactériennes (Bouvier 1971). Ces faits constituent une évidence à la fois directe et indirecte, désignant la lésion endothéliale comme facteur primordial de la thrombogenèse. De nombreux facteurs démontrés in-vivo et in-vitro peuvent influencer l'activation plaquettaire avec la membrane basale : la vitesse du courant sanguin, les éléments figurés du sang autres que les plaquettes, le calibre du vaisseau, le facteur de Willebrand, etc ...

L'affinité des plaquettes pour la couche sous-endothéliale des vaisseaux diffère selon les constituants : les fibrilles collagènes semblent les plus thrombogènes, suivies par la membrane basale, les microfibrilles et enfin l'élastine qui n'attire pas les plaquettes, (Baumgartner 1972). Dans les petits vaisseaux, tels que veinules, artérioles et capillaires, la membrane basale est le site d'activation plaquettaire, tandis que dans les vaisseaux de plus gros calibre, les autres composants du conjonctif, microfibrilles, fibrilles collagènes peuvent activer les plaquettes (Baumgartner et coll. 1971).

En ce qui concerne les plaquettes, il y a deux phénomènes qui se déroulent rapidement : d'abord, une adhésion des plaquettes au matériel basal, puis une agrégation de nouvelles plaquettes à celles qui sont déjà fixées sur l'intima. Par habitude, nous regardons la participation plaquettaire à la thrombogénèse comme l'étape initiale d'un processus obstructif qui, en dernier ressort, va déterminer l'ischémie du territoire irrigué, sa souffrance et sa nécrose.

Il ne faut cependant pas perdre de vue un aspect au moins aussi important : celui des effets métaboliques des plaquettes activées sur les tissus qui en dépendent. En effet, des agrégats et des plaquettes activées sont capables de libérer en plus de la sérotonine et de l'adrénaline, des activateurs du PF/dil, entraînant des troubles de la perméabilité, des activateurs de C3 induisant l'apparition d'anaphylatoxines et une chémotaxie, des élastases, des collagénases. La plaquette activée devient alors une cellule inflammatoire.

Depuis une quinzaine d'années, des auteurs employant des techniques très diverses, ont montré effectivement que des modifications importantes du comportement plaquettaire pouvaient être observées dans des conditions déterminées ; des valeurs élevées d'adhésivité plaquettaire ont été signalées dans la période post-opératoire, la grossesse, le post-partum. L'adhésivité semble augmenter avec l'âge et le degré d'artériosclérose ; elle est élevée dans certains cas d'hyperlipidémie post-prandiale, de diabète, dans l'homocystinurie. Des valeurs élevées ont été trouvées lors d'infarctus du myocarde par Rosner (1967), de sténocardie, d'angor, de thromboses multiples récurrentes et, tout récemment, des constatations semblables ont été faites en ophtalmologie par Franceschetti et coll. (1975), et en neurologie dans l'étude des accidents vasculaires cérébraux par Bouvier et Chervet (1974).

Depuis un an, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'étude du comportement plaquettaire chez des patients souffrant de vascularite allergique. Cette étude a été faite par la méthode de Hellem, modifiée et pratiquée dans le service d'hémostase de l'Hôpital Universitaire de Genève, par Rosner et coll. (1967).

Nous savons actuellement qu'une atteinte des capillaires produit une éruption de type purpurique, alors qu'une atteinte des artérioles amène une vascularite nécrotique. Le mécanisme étiologique de ces conditions est encore inconnu, mais des investigations récentes, menées par Cream (1972), Katz et coll. (1968), mettent en évidence la précipitation de complexes immuns dans l'étiologie. Il y aurait donc une suite de phénomènes qui

conduiraient à la formation de thrombus (Dodman et coll. 1973).

L'étude des plaquettes circulantes a été faite dans 25 cas de vascularite allergique confirmée par l'histologie et, parmi ceux-ci, 80% se trouvent dans une limite pathologique.

--:--:--:--:--:--:--

Chapitre III

MATERIEL ET METHODE

=====

2. Macroscopie et coupes.

Nous avons pratiqué des biopsies chez des patients ayant des lésions de vascularite allergique, localisées essentiellement aux membres inférieurs et se présentant sous des formes diverses : éléments papuleux, purpuriques, nécrotiques, nodulaires.

Dans tous les cas, la biopsie a été faite dans les 24 heures après l'entrée à l'Hôpital.

Après biopsie au bistouri ou au "punch", la pièce excisée a été fixée au formol 10%, puis enrobée dans de la paraffine, selon la technique classique. La coupe a été colorée à l'Hématoxyline-éosine, puis observée sous microscope optique.

2. Immunofluorescence.

Dans quelques cas bien précis, nous avons pratiqué une immunofluorescence directe. Dans ces cas, la pièce opératoire a été congelée dans les 15' qui suivirent le prélèvement. Plongée dans l'azote liquide, la biopsie est ensuite gardée à - 70° centigrade. Nous avons pratiqué les coupes au cryostat, puis les colorations, au minimum une semaine après le prélèvement. Des coupes au cryostat d'une épaisseur de 4 microns ont été incubées avec les anti-sérum monovalents, selon les techniques de routine. Pour la lecture, nous avons utilisé un microscope à fond noir, WILD M VAT, équipé en fluorescence avec une source lumineuse de mercure HBO 200 à haute pression.

Anti-sérum : nous avons utilisé différents anti-sérums mono-spécifiques :

a) des anti-IgG produits chez les lapins en injectant de l'IgG chromatographiquement pure dans de l'adjuvant de Freund complet.

b) de l'anti-IgA et anti-IgM, produit chez des moutons;

c) sérum anti-IgE;

d) sérum anti-fibrinogène.

L'anti-sérum antifibrinogène était purifié au maximum par absorption avec du sérum humain frais.

e) l'anticorps anti-albumine nous était fourni par les laboratoires Hyland;

f) nous avons préparé des anticorps anti-BIC et anti-BIA de la façon suivante :

- du sérum humain frais était absorbé avec des hématies de moutons, puis incubé avec des substrats sensibilisés à l'anticorps (hémolysine anti-globules rouges de moutons des laboratoires WELCOME de Londres), ceci pendant 30' à 37° centigrade. Cette suspension était ensuite incubée avec du sérum humain absorbé par des hématies de moutons, lavée à froid et injectée à des lapins par voie i.m. Les lapins étaient saignés après un certain temps, et leur sérum testé par immuno-électrophorèse et par hémagglutination passive avec des globules rouges O, recouverts de complément. Puis les anticorps furent marqués et les produits ainsi obtenus furent rechromatographiés sur DEAE-cellulose en augmentant progressivement la molarité. En plus, les cas positifs en immunofluorescence directe étaient contrôlés par des tests de blocage en incubant la coupe, d'abord avec l'anticorps non marqué.

3. Technique de mesure de l'adhésivité plaquettaire.

L'adhésivité plaquettaire est la propriété que possèdent les plaquettes d'adhérer à une surface mouillable.

Lors de lésion vasculaire, les plaquettes viennent adhérer au collagène, peut-être sous l'influence de l'ADP libérée par les cellules endothéliales endommagées. Les stades suivants sont constitués par une agrégation, d'abord réversible, déterminée par l'ADP plaquettaire et le facteur anti-Willebrand, puis par une agrégation irréversible et par la métamorphose visqueuse déclenchée par la thrombine présente à la surface plaquettaire.

L'adhésivité plaquettaire a été étudiée in-vitro et in-vivo. Dans le premier groupe, il faut mentionner les travaux de Wright (1941), Moolten et Wroman (1949), Marx et Derlath (1957). Ces auteurs, ainsi que Hellem (1960), dont s'inspire notre méthode, ont utilisé du verre comme surface d'adhésion,

sous forme de tube, de billes ou de laine. Plus récemment, d'autres auteurs tels que Salzmann (1966), Breddin et Bauke (1965), ont proposé des modifications de méthodes similaires.

Le test se pratique sur environ 5 ml de sang citraté (1/5 de citrate de sodium à 3,8 %), recueilli à l'aide de seringues et aiguilles siliconées, dans des tubes de polyéthylène. La numération plaquettaire est faite selon une méthode proche de celle de Cazal, à l'aide des solutions A et B de Kristenson et d'une cellule de Spencer. Les valeurs normales se situent entre 150.000 et 350.000/mm³.

La valeur hématocrite est réalisée par une microméthode à l'aide d'un appareil centrifugé (micro-hématocrite centrifuge, Hawksley, London).

L'évaluation de l'activité du facteur 3 plaquettaire se fait par une modification du test de génération à la thromboplastine, selon Hiepler. La description de la méthode et de l'appareillage est détaillée dans la publication de Rosner et coll. (1967).

Pour une valeur hématokrite normale (38 à 50 volume %) l'adhésivité plaquettaire sur verre (APV) est en moyenne de 39,5 plus ou moins 15,5 %. Les sujets non anémiques ont donc une APV pouvant varier de 24 à 55%. Il existe une étroite corrélation entre l'hématocrite et l'APV.

[illegible]

Chapitre IV

OBSERVATIONS

=====

Observation 1. Monsieur M. Robert, 10.7.1913. Patient de 62 ans connu dans notre service depuis 1962 où il fut traité pour un psoriasis. En 1968, apparition d'un diabète. Patient en excellent état général qui, deux jours avant son hospitalisation, remarque des plaques indurées, peu douloureuses, au niveau des chevilles. Il apparaît, par la suite, des éléments purpuriques sur les jambes et sur les fesses. Dans l'anamnèse, on ne note aucune prise médicamenteuse, aucune infection récente.

Examen dermatologique : Sur les jambes, particulièrement aux mollets, on constate des placards érythémateux, nécrotiques et confluents, qui ne disparaissent pas à la vitro-pression. La partie antérieure des jambes et des cuisses est recouverte d'éléments purpuriques variant de la taille de 5mm à celle d'une tête d'épingle.

Histologie : On note un épiderme épaissi, acanthosique, avec nécrose de la partie superficielle. Dans le derme papillaire, on constate un purpura intense avec accumulation d'hématies. Plus profondément dans le derme, on peut voir une importante nécrose fibrinoïde que l'on retrouve également au niveau des capillaires. Ceux-ci sont épaissis avec un endothélium turgescent. Cependant, les images de leucocytoclasie sont rares.

Examens complémentaires : BW négatif. VS d'entrée 29/52. Hémogramme normal. Biologie sanguine : les glycémies sont élevées jusqu'à 2,15 g/l. Augmentation des triglycérides à 3,95 mmol/l.

Immunoélectrophorèse : IgM normale, IgG et IgA abondantes. Recherche de foyers infectieux : nombreux foyers gingivaux.

Culture d'urine : négative. Tests microbiens intra-dermiques : positif pour la Trichophytine. Sérologie virale : négative.

Adhésivité plaquettaire : faite à 2 reprises et 3 semaines d'intervalle : 34 % pour un hématocrite à 45 %, et 53,5 % pour un hématocrite à 47,5 %.

Traitement et évolution : Un traitement local ainsi que l'éradication des foyers gingivaux ont permis d'améliorer considérablement les lésions cutanées. L'adhésivité plaquettaire est restée, dans ce cas, normale à 2 reprises.

Observation 2. Monsieur J. Charles, 2.12.1896. Hospitalisé du 3.3.75 au 29.3.75. Patient de 81 ans, sans antécédents familiaux notables. Il signale une glomérulo-néphrite en 1940. L'anamnèse actuelle remonte à octobre 1974 avec l'apparition de

lésions vésiculeuses sur les mains et les bras, lésions qui se sont généralisées par la suite sur tout le corps en formant, sur les membres inférieurs, des taches arrondies, surélevées, érythémateuses, bien limitées, peu prurigineuses. Le patient est en bon état général, afébrile, n'a pas le souvenir d'une infection récente. Ne signale aucune prise de médicament.

Examen dermatologique. Sur les membres inférieurs, on constate des lésions vésiculo-nécrotiques disséminées formant, par endroits, des placards arrondis, en particulier sur les mollets et la partie dorsale des pieds.

Histologie. On constate une lésion épidermique importante avec nécrose partielle de l'épiderme, un décollement bulleux intra-épidermique et le tout surmonté d'une croûte. Dans le derme papillaire, on voit un infiltrat formé de lymphocytes et de polynucléaires avec des images de cytoclasie. Dans cette région, les capillaires sont lésés et présentent une nécrose fibrinoïde. Plus près de l'épiderme, on constate des lésions vasculaires importantes avec ectasie des capillaires.

Examens complémentaires. BW négatif. VS 21/30. GB 7.150/mm³ avec répartition normale. Biologie sanguine dans les normes à l'exception d'une phosphatase alcaline isolément élevée à 57 U/l.

L'électrophorèse montre une discrète augmentation des alpha-1 globulines. Tests microbiens intra-dermiques : tous négatifs. Recherche de foyers infectieux : ORL, dentaire, tous négatifs. Un prélèvement fait au niveau des lésions montre du staphylocoque doré. Une radiographie du thorax et un transit baryté sont sans particularité. L'adhésivité plaquettaire est normale à 53% pour un hémocrite à 47% et des thrombocytes à 184.000/mm³.

Traitement et évolution. Un traitement local à la pâte d'Alibour puis à la pâte ichtyolée 2%, ainsi qu'un traitement général avec de la Terramycine 2 g/jour, a permis de faire disparaître les lésions cutanées. L'étiologie de la maladie reste cependant inconnue.

Observation 3. Madame B. Irène, 11.12.1911. Hospitalisée du 6.12.1972 au 19.1.1973. On relève dans les antécédents de cette patiente une embolie pulmonaire en 1967, une embolie cérébrale en 1971, suivie d'une broncho-pneumonie par aspiration et une toxidermie au Madribon. Depuis lors, la patiente prend du Sintrom. Dès le mois de septembre 1972, se développe une résistance au Sintrom (Quick entre 49 et 90%). Souffre également d'une arthrose de la hanche droite, d'une discrète insuffisance cardiaque, d'une fibrillation auriculaire. L'hospitalisation est motivée par la présence d'ulcérations sur les deux jambes et l'apparition, 6 semaines auparavant, d'un prurit et de lésions nécrotiques localisées sur les 4 membres.

Examen dermatologique. Sur les membres supérieurs et inférieurs multiples éléments papulo-nodulaires à centre ulcéreux et nécrotique, d'évolution lentement régressive, laissant une cicatrice punctiforme. De plus, ulcération des régions malléolaires.

Histologie. Nous constatons une atteinte vasculaire très importante portant sur les capillaires du derme superficiel où la paroi des vaisseaux est épaissie avec un endothélium turgescent et une nécrose fibrinoïde de la paroi. Il y a autour de ces vaisseaux un infiltrat net avec leucocytoclasie.

Examens complémentaires. BW négatif. VS 9/24. Ht 39%. Hb 84%. GB 5.300/mm³ avec répartition normale. Chimisme sanguin normal. Immunoélectrophorèse : IgG et IgA normales, diminution des IgM. Recherche de foyers infectieux : la recherche de foyers infectieux au niveau dentaire, ORL et gynécologique est restée négative. Adhésivité plaquettaire : faite à 3 reprises : fortement pathologique : à 73%, 74% et 77% (après un mois de traitement à la Persantine-Aspirine) ; un contrôle fait après 4 mois de traitement montre une adhésivité plaquettaire toujours élevée à 69%).

Traitement et évolution. C'est la biopsie qui nous a permis de poser le diagnostic de vascularite allergique sans que nous ayons pu mettre en évidence, par nos investigations, d'étiologie précise. La patiente a reçu un traitement de salicylé et de Persantine, nous n'avons pas enregistré d'amélioration de l'adhésivité plaquettaire.

Observation 4. Madame M. Marie, 20.4.1903. Hospitalisée du 23.7.74 au 29.8.1974. Dans les antécédents de cette patiente, on relève une phlébite superficielle de la jambe droite en 1959, puis une lymphangite de la même jambe en 1974 et enfin la découverte d'un diabète et d'une insuffisance cardiaque. L'hospitalisation est motivée par l'apparition de lésions pétéchiâles sur les jambes et les cuisses, ainsi que d'ulcérations superficielles sur la face dorsale du pied droit. La prise de médicaments (Venoruton, Eraldine, Glibénèse) pourrait être à l'origine de ces pétéchiâles.

Examen dermatologique. Sur la face antérieure des membres inférieurs, on constate des lésions pétéchiâles, indolores, par endroits papulo-nodulaires et d'évolution lentement régressive. Quelques ulcérations superficielles couvrent la face dorsale du pied droit ; celles-ci sont accompagnées d'une lymphangite remontant jusqu'au genou.

Histologie. Image très nette de capillarites purpuriques avec hématies dans le derme papillaire et le derme superficiel. Infiltrat lymphocytaire situé également dans le derme papillaire

et superficiel. On note également peu d'images de nécrose fibrinoïde.

Examens complémentaires. BW négatif. VS 55/87. GB 5.650/mm³ sans déviation gauche. Ht 40%. Hb 82%. Thrombocytes 266.000/mm³. La biologie sanguine est normale à l'exception d'une glycémie à 1,41 g/l normalisée par la suite avec le régime et un traitement au Glibénèse. Recherche de foyers infectieux : négative pour les sphères pulmonaire et ORL. Culture d'urine : présence de Klebsielles. Adhésivité plaquettaire pathologique à l'entrée: 70% pour un hématocrite de 44%.

Traitement et évolution. Le traitement de l'infection urinaire et de la lymphangite par antibiothérapie, ainsi qu'un traitement à la Persantine-Aspirine a fait également disparaître les lésions cutanées. Un contrôle de l'adhésivité plaquettaire après 6 semaines de traitement donne une valeur quasi normale à 56%.

Observation 5. Mademoiselle F. Bernadette, 16.4.1953. Hospitalisée du 15.8.1973 au 17.9.1973. On relève un purpura évoluant par poussées depuis 3 ans localisé principalement aux membres inférieurs et aux membres supérieurs. Ces poussées ne semblent pas en rapport avec des prises médicamenteuses. Elle a souffert l'hiver dernier d'angines à répétition. Un essai de traitement à l'Erythromycine pendant 15 jours à raison de 2 g/jour a permis d'espacer les poussées de purpura.

Examen dermatologique. Présence de lésions purpuriques, fraîches de différentes tailles, sur les membres inférieurs et la face postérieure des bras, ainsi que de lésions pigmentées anciennes aux mêmes endroits.

Histologie. Il existe un purpura indiscutable autour des vaisseaux, ainsi qu'une discrète capillarite avec de nombreux globules rouges extravasés au niveau du derme superficiel. Nous constatons également une importante vascularite de tous les vaisseaux dermiques avec une cytoclasie importante.

Examens complémentaires. BW négatif. VS 22/30. Ht 39%. Hb 12,2 g%. GB 7.100/mm³ avec légère déviation gauche. Thrombocytes 210.000/mm³. Biologie sanguine normale. A 5 reprises, nous avons mis en évidence des staphylocoques dorés au niveau du frottis de gorge. Atteinte rénale sous forme d'une hématurie microscopique (glomérulo-néphrite focale nous fait fortement suspecter qu'il s'agit de la maladie de Schoenlein-Henoch). Nous n'avons pu mettre en évidence de foyer dentaire ni urinaire. L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sont restées normales.

ASLO 320. Un test cutané-bactérien avec les propres staphylocoques dorés de la patiente fut très positif, ce qui confirme le caractère allergique contre ce type de bactéries. Adhésivité plaquettaire : normale (47%).

Traitement et évolution. Un traitement à l'Erythromycine pendant un mois à raison de 2 g/jour, puis une cure de désensibilisation contre les staphylocoques dorés, ont fait partiellement disparaître les lésions cutanées.

Observation 6. Monsieur F. Charles, 14.5.1895. Hospitalisé du 26.11.1973 au 16.2.1974. On relève, dans les antécédents de ce patient, une fièvre typhoïde. L'hospitalisation est motivée par l'apparition d'un oedème des membres inférieurs avec lésions bulleuses et nécrotiques, qui ont débuté il y a 3 semaines. Ce patient prenait de l'Aspirine depuis deux mois pour des douleurs articulaires.

Examen dermatologique. Présence d'oedème malléolaire sur les deux chevilles. Au niveau des jambes seulement, on constate des taches érythémateuses et purpuriques confluant vers le bas, organisées en placards et, par endroits, nécrotiques. Au niveau des cuisses, semis de macules rouge foncé, ne blanchissant pas à la vitro-pression.

Histologie. L'épiderme est normal. Les capillaires du derme sont presque complètement nécrosés avec de nombreux leucocytes au voisinage. Plus profondément, on retrouve des capillaires moins altérés avec un endothélium turgescent, une nécrose fibrinoïde de la paroi et des leucocytes polynucléaires ou des lymphocytes avec une cytoclasie très marquée. Il y a relativement peu de globules rouges extravasés.

Examens complémentaires. BW négatif. VS 45/82 à l'entrée. Ht 40%. Hb 80%. Leucocytes 9.050/mm³ avec légère déviation gauche. Thrombocytes à 270.000/mm³. Temps de saignement et de coagulation normaux. Biologie sanguine normale. Electrophorèse normale. Immunoélectrophorèse : augmentation des IgA. IgG et IgM normales. Tests microbiens : légèrement positif pour *Escherichia Coli*. La recherche de foyers infectieux dentaires, ORL, est négative. Adhésivité plaquettaire pathologique : 60% pour un hématocrite à 36%.

Traitement et évolution. En l'espace de 3 semaines, on constate une régression totale du purpura sous corticothérapie (Prednisone 30 mg/jour), à l'Aspirine-Persantine et au traitement local. Du même coup, l'adhésivité plaquettaire, recontrôlée après un mois de traitement, s'est normalisée à 41% pour un hématocrite à 34%.

Observation 7. Monsieur T. Fernand, 3.6.1904. Hospitalisé du 23.8.1973 au 11.9.1973. Patient viticulteur avec une hypertension et un diabète connus depuis 8 ans. L'hospitalisation est motivée par l'apparition d'un purpura généralisé après traitement à l'Alcacyl ainsi que d'une nécrose du 3e orteil du pied gauche.

Ce purpura s'accompagne de douleurs abdominales et d'arthralgies au niveau des genoux et des poignets. Des urines extrêmement foncées accompagnent ces symptômes.

Examen dermatologique. A part une gangrène au niveau du 3ème orteil droit, on constate des lésions purpuriques de taille variable, non prurigineuses, par places nécrotiques, recouvrant principalement les avant-bras et les membres inférieurs jusqu'à la taille. On ne constate aucune lésion des muqueuses.

Histologie. L'histologie montre une atteinte vasculaire assez importante, principalement sur les capillaires du derme superficiel ; la paroi des vaisseaux est épaissie, l'endothélium turgescent, avec une nécrose fibrinoïde discrète de la paroi. Nous constatons également, autour de ces vaisseaux, un important infiltrat formé principalement de polynucléaires, mais peu de leucocytoclasie.

Examens complémentaires. BW négatif. VS 42/72. Ht 46,5%. Hb 15 g%. Leucocytes 6.850/mm³ avec une discrète déviation gauche. Glycémie à l'entrée 2,43 g/l avec glycosurie ++, mais pas d'hématurie. La biologie sanguine est normale. A trois reprises, nous constatons un Meyer positif. Le test du lacet est négatif. Les thrombocytes sont à 140.000/mm³, le quick à 75%. La crase sanguine est normale. Frottis de gorge : streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. Test de rosette négatif pour l'Alcacyl. Adhésivité plaquettaire : discrètement augmentée à 55%.

Traitement et évolution. Le patient a reçu un traitement antibiotherapique (Stabicilline 3 Mio/jour) qui a permis d'obtenir une régression rapide des lésions cutanées.

Observation 8. Monsieur M. José, 1.11.1914. Hospitalisé du 20.10.1972 au 2.12.1972. Patient vernisseur de meubles qui a constaté, depuis 8 mois, une anosmie progressive en relation avec une sinusite chronique. L'hospitalisation est motivée par l'apparition d'un purpura des membres inférieurs.

Examen dermatologique. Nombreuses lésions purpuriques de la taille d'une tête d'épingle limitées aux membres inférieurs, confluant en petits placards au niveau des chevilles.

Histologie. L'épiderme est normal. Les capillaires du derme ont une paroi épaissie et sont entourés d'un infiltrat de polynucléaires en cytoclasie. Par places, on constate une nécrose fibrinoïde, mais pas d'extravasation de globules rouges. Le diagnostic de purpura allergique est très probable.

Examens complémentaires. BW négatif. VS 22/38. Ht 44%. Hb 14,8 g%. Biologie sanguine normale. Crase normale. Antistreptolysines plus petit que 200. Immunoélectrophorèse : augmentation des IgG et des IgA. Recherche de foyers infectieux : au niveau dentaire, présence d'un granulome au niveau de la première molaire infé-

rière gauche. Tests microbiens : positif pour le streptocoque bêta-hémolytique et la staphylocoque. Adhésivité plaquettaire: pathologique à 68% pour un hémocrite à 47%. Un contrôle après trois semaines de l'adhésivité plaquettaire nous donne une valeur toujours élevée à 70%.

Traitement et évolution. Sous traitement local seul, nous n'avons pas observé d'amélioration des lésions cutanées. Nous avons alors instauré un traitement à la Persantine-Aspirine à raison de 3 x 75 mg et 3 x 250 mg respectivement, qui a permis d'améliorer non seulement les lésions cutanées, mais aussi d'abaisser l'adhésivité plaquettaire à des valeurs subnormales, soit à 53%.

Observation 9. Mme G. Janine, 10.2.1924. Hospitalisée du 22.10.1973 au 22.12.1973. Les antécédents de cette patiente sont marqués par un psoriasis qui dure depuis 30 ans accompagné d'arthropathie psoriasique; une bronchopneumonie apparue deux mois avant l'hospitalisation, a nécessité un traitement à l'Ampicilline à raison de 4 g/jour. Dès les premiers jours de traitement, apparaissent des lésions nécrotiques polymorphes sur les membres inférieurs et les bras, ainsi que des oedèmes malléolaires importants.

Examen dermatologique. Les téguments des membres inférieurs sont érythémateux, luisants, avec des oedèmes remontant jusqu'aux genoux. Sur les jambes, et remontant jusqu'à mi-cuisses, nous notons quelques éléments de taille variable, rouge bistre, ulcérés, confluant par places et qui atteignent un diamètre de 2 cm. La région malléolaire est uniquement composée d'éléments nécrotiques. Au niveau des membres supérieurs, nous apercevons même quelques éléments bulleux.

Histologie. L'épiderme est légèrement épaissi, acanthosique, avec présence de petits éléments pustuleux cornés. Dans le derme papillaire, présence de nombreux globules rouges avec vascularite importante et cytoclasie marquée. Nous sommes frappés par l'importante nécrose fibrinoïde du derme papillaire et superficiel.

Examens complémentaires. VS 32/58. Ht 36%. GB 5.700/mm³, légère déviation gauche. BW négatif. Biologie sanguine normale. Electrophorèse normale. Immunoélectrophorèse : augmentation des IgA; IgG et IgM normaux. Culture des expectorations : Klebsiella. L'auscultation pulmonaire, ainsi que l'examen radiologique, permettent de mettre en évidence un foyer de la base droite. Test de Rosette et TTL : positif pour la Penbritine. Protéinurie à 6 gr/24 heures et hématurie à 200.000 gr/minute. Immunofluorescence : présence de fibrinogène et d'immunoglobulines A compatibles avec une atteinte rénale de type Henoch-Schoenlein.

Adhésivité plaquettaire : thrombocytes 390.000/mm³. L'adhésivité plaquettaire est très légèrement pathologique à 56%.

Evolution. Nous avons posé le diagnostic de Schoenlein-Henoch avec une glomérulonéphrite segmentaire et focale. Le traitement dermatologique fut purement symptomatique. Les lésions ont régressé totalement sous Betnovate et Auréomycine. Nous n'avons malheureusement pas recontrôlé l'adhésivité plaquettaire.

Observation 10. Mme B. Hedwige, 10.9.1916. Hospitalisée du 14.5.1973 au 23.5.1973. Cette patiente de 63 ans, toujours en bonne santé, a noté l'apparition, depuis quelques jours, de lésions purpuriques sur les pieds avec une extension progressive aux deux jambes et, par la suite, aux membres supérieurs. Elle signale un prurit modéré. Nous n'avons pas d'admnèse en faveur d'un foyer infectieux. Seule, la prise de médicaments (Nivaquine et Seresta) absorbés une semaine avant l'hospitalisation, pourrait être en rapport avec l'éruption.

Examen dermatologique. A l'entrée, nous observons de nombreuses lésions purpuriques sur les quatre membres. Ces lésions sont disposées en placards. Quelques lésions purpuriques sont fraîches, rouges, infiltrées et prennent un aspect nécrotique au niveau des membres inférieurs.

Histologie. Au niveau du derme papillaire, nous notons une altération des vaisseaux avec leucocytoclasie marquée. On voit un purpura très marqué sur la totalité de la préparation et un infiltrat inflammatoire avec quelques polynucléaires dans le derme superficiel.

Examens complémentaires. VS 33/65. Ht 44%. Hb 92%. GB 9.000/mm³ avec 13% d'éosinophiles. BW négatif. Biologie sanguine normale. Electrophorèse normale. Immunoélectrophorèse : augmentation des IgG, IgA et IgM. Recherche des foyers infectieux ORL, dentaire, pulmonaire : s.p. Stimulation à la PHA : positif pour le Seresta et Nivaquine. Adhésivité plaquettaire : 72% pour un hémocrite à 44% (290.000 plaquettes).

Evolution. Nous avons posé le diagnostic de purpura non thrombocytopénique d'origine médicamenteuse. Le traitement a consisté en l'arrêt des médicaments ; celui-ci a amené une régression, puis une disparition totale des lésions. L'adhésivité plaquettaire, contrôlée après 3 semaines, est passée à 56% pour un hémocrite à 42%.

Observation 11. Mme S. Agnès, 10.3.1917. Hospitalisée du 11.2.1974 au 9.3.1974. Patiente souffrant d'un PCE depuis 1967 et traitée par sels d'or. Quinze jours avant l'hospitalisation, elle note l'apparition d'éléments papuleux, érythémateux, purpuriques, sur les membres inférieurs et quelques éléments sur les

avant-bras. Elle prend habituellement de l'Alcacyl, du Limbitrol, du Résocéron et de la Résorchine.

Examen dermatologique. Semis d'éléments érythémateux, purpuriques et nécrotiques prédominant sur les membres inférieurs, principalement sur les jambes. Quelques éléments épars sur les avant bras.

Histologie. L'épiderme n'a pas subi de modification importante. Dans le derme superficiel et moyen on constate, en dehors du purpura qui est considérable, une altération capillaire dont la paroi est épaissie et la lumière rétrécie à tous les étages avec parfois des thromboses totales. Nous voyons de nombreuses images de cytoclasie et des manchons de cellules inflammatoires qui entourent les capillaires.

Examens complémentaires. VS 63/98. Ht 35% - Hb 70%. GB 4.900/mm³ avec répartition normale. BW négatif. Biologie sanguine normale. Electrophorèse normale. Immunoélectrophorèse : augmentation des IgA, IgG ; IgM normales. Test de Rosette pour Résorchine et Aspirine négatif. Test de TTL : positif pour l'Aspirine. Latex: positif. Toutes les recherches de foyers infectieux sont restées négatives. Adhésivité plaquettaire : 76% pour 36% d'hématocrite. (Thrombocytes 395.000).

Evolution et traitement. Les lésions cutanées sont très lentement régressives. Un test au TTL positif pour l'Aspirine interdit malheureusement le traitement à la Persantine-Aspirine. Nous instaurons alors le traitement à la Prednisone à raison de 5mg/jour pour sa PCE. Un contrôle de l'adhésivité plaquettaire après 6 semaines donne 52% pour 32% d'hématocrite.

Observation 12. Monsieur C. Carlo, 19.5.1917. Patient traité en 1972 et 1973 pour un lymphosarcome lymphocytaire rétro-orbitaire avec récidence au niveau vésical. Ce lymphosarcome fut traité par la radiothérapie puis la chimiothérapie, associée à une corticothérapie au Celestone-Chronodose. Depuis quelques semaines, il présente une asthénie sans amaigrissement avec apparition de lésions érythémateuses, prurigineuses, sur les membres inférieurs et la ceinture pelvienne. Ces poussées sont toujours accompagnées d'arthralgies.

Examen dermatologique. Au niveau des membres inférieurs et de la ceinture pelvienne, semis de lésions purpuriques, prurigineuses. Simultanément, il y a apparition de papules prurigineuses sur les avant-bras.

Histologie. Dans le derme moyen, présence de vaisseaux ectasiés avec endothélium turgescent et paroi bourrée de polynucléaires. Autour des vaisseaux, nous voyons un infiltrat composé essentiellement de polynucléaires en cytoclasie.

Examens complémentaires. VS 6/42. Hb 15,5g%. Ht 47%. Leucocytes

3.500/mm³ avec répartition normale. Leucopénie et lymphopénie absolues. Biologie sanguine normale. Urines s.o. RX du thorax, lymphographie, scanning osseux, normaux. Biopsie osseuse : moelle hypoplasique. Adhésivité plaquettaire : 54% pour 42,5% d'hématocrite.

Evolution. Le patient est traité par Oncovin et Prednisone. L'adhésivité plaquettaire étant modérément pathologique, nous renonçons à une cure de Persantine-Aspirine et traitons localement les lésions par de la crème à l'eau.

Observation 13. Mme S. Dorothea, 15.11.1902. Hospitalisée du 13.1.1974 au 5.2.1974. Cette patiente, habituellement en bonne santé a présenté, quelques jours avant son hospitalisation, des taches purpuriques au niveau des chevilles qui, par la suite, ont conflué. Ces lésions sont accompagnées d'une sensation de brûlure. Il n'y a aucune anamnèse infectieuse ou médicamenteuse. Examen dermatologique. Présence de nombreuses lésions purpuriques et nécrotiques au niveau des malléoles externes des deux côtés. Ces lésions sont plus importantes au niveau du membre inférieur gauche et confluent en placards. Les deux chevilles présentent des oedèmes.

Histologie. Les capillaires superficiels sont turgescents avec un endothélium très épaissi et une nécrose fibrinoïde de la paroi. Il y a quelques images de cytoclasie cellulaire. Il s'agit donc d'un purpura très net avec une extravasation considérable.

Examens complémentaires. VS 11/26. Ht 45%. Hb 92%. GB 6.900/mm³ avec répartition normale. Biologie sanguine normale. Electrophorèse et immunoélectrophorèse normales. ASLO / 200. Tests microbiens positifs pour le staphylocoque doré et le protéus. Recherche de parasites dans les selles négative. Foyers dentaires : parodontite avec poche profonde. Examen radiologique du thorax normal. Adhésivité plaquettaire : 63% pour un hématocrite de 45%. (Thrombocytes 190.000/mm³).

Traitement et évolution. La patiente a d'abord été soumise à un traitement antibiothérapique qu'elle a mal supporté. Nous avons instauré pendant 40 jours un traitement à l'Aspirine-Persantine, puis au Cyclo-Kapron, qui a permis d'améliorer modérément l'adhésivité plaquettaire (57% pour un hématocrite de 47%). Localement, nous avons appliqué Batramycine, Unguentolan, Diribiotine, puis de la pommade Esperson qui a amené une régression spectaculaire des lésions cutanées.

Observation 14. Mme L. Arlette, 9.8.1916. Hospitalisée du 11.2.1972 au 24.3.1972. Patiente en bonne santé habituelle, sans antécédents notables, qui a présenté, trois semaines avant son hospitalisation, un état grippal, une pharyngite avec état sub-

fébrile et, par la suite, un purpura bulleux au niveau des membres inférieurs et des arthralgies.

Examen dermatologique. Nombreuses lésions érythémato-papuleuses certaines bulleuses, sur les jambes et la base du cou. Il y a confluence des lésions au niveau des chevilles. Pas de prurit.

Histologie. Sous un épiderme normal, nous voyons une importante capillarite avec nécrose fibrinoïde des parois et leucocytoclasie au voisinage. L'image est tout à fait compatible avec une vascularite allergique.

Examens complémentaires. VS 26/47. Ht 44%. Hb 83%. GB 6.700/mm³, légère déviation gauche. Biologie sanguine : discrète augmentation de la créatinine sanguine. Electrophorèse : diminution des albumines et augmentation des globulines. Immunoélectrophorèse normale. Recherche de cryoglobulines négative. Cellules L.E. négatives. Mantoux fortement positif à 3 Unités. Clearance à la créatinine 57 ml/minute. Sédiment urinaire : leucocyturie, hématurie. Culture des urines : Escherichia Coli. Séro-agglutination pour les Rickettsia-Burnetti 1/80 à 1/40. RX du thorax normale. Urographie : Absence de sécrétion au niveau du rein gauche. Artériographie rénale gauche : Destruction du parenchyme rénal gauche. Adhésivité plaquettaire : 48% pour 44% d'hématocrite.

Evolution. Nous avons posé le diagnostic de purpura bulleux, probablement sur infection à Rickettsia-Burnetti. Nous avons entrepris d'emblée une corticothérapie qui fut un échec et qui a vu l'aggravation des lésions cutanées. Par la suite, en raison d'un test positif pour Rickettsia-Burnetti, la malade fut traitée par des Tétracyclines pendant 10 jours. Nous avons également traité l'infection urinaire à E. Coli par du Negram et du Bactrim, et avons constaté rapidement une amélioration des lésions cutanées qui ont disparu de façon centrifuge.

Observation 15. Mme P. Juliette, 5.5.1898. Hospitalisée du 23.7.1971 au 26.8.1971. Patiente connue pour une insuffisance cardiaque globale, des crises épileptiques et des phlébites à répétition. Son hospitalisation est motivée par une phlébite superficielle de la face interne de la cuisse gauche et par l'apparition de lésions pétéchiâles de la face postérieure de la cuisse gauche. Cette patiente prend régulièrement de l'Edecrine, du KCL, de l'Antisacer et du Tegretol.

Examen dermatologique. Présence d'un placard érythémateux parsemé de lésions pétéchiâles, toutes de même taille, non douloureuses, non prurigineuses, à la face postérieure et interne de la cuisse gauche. Par la suite, nous notons une extension des lésions pétéchiâles sur le bord interne de la cuisse droite avec un érythème et une légère infiltration de la peau. Nous palpons un cordon veineux à la face interne de la cuisse gauche accompagné d'un placard lymphangitique.

Histologie. En surface, nous voyons quelques capillaires un peu turgescents, qui présentent une paroi épaissie et qui, par endroits, montrent de petites images thrombotiques. On ne voit en surface aucun infiltrat. Plus en profondeur, l'infiltrat devient dense et quelques capillaires présentent une paroi avec une nécrose fibrinoïde. L'infiltrat est essentiellement composé de polynucléaires.

Examens complémentaires. VS 25/42. Ht 38%. GB 20.500 avec déviation gauche importante. Plaquettes 136.000/mm³. Biopsie sanguine : augmentation de l'azote uréique à 440 et de la bilirubine à 44,5 avec augmentation de la bilirubine directe. Acide folique diminué. Cellules L.E. négatives. Latex positif à 1/160. Cryoprotéines négatives. Immunoélectrophorèse : augmentation des IgG, des IgA et des IgM. Adhésivité plaquettaire : 41% pour 25% d'hématocrite, soit une adhésivité plaquettaire normale pour un hématocrite bas.

Traitement et évolution. Un traitement général à l'Aspirine-Per-santine ainsi qu'un traitement local par des compresses ont guéri la phlébite. La malade a cependant fait, pendant son séjour, plusieurs éruptions purpuriques transitoires des membres inférieurs et de nature indéterminée.

Observation 16. Mme D. Elisabeth, 24.3.1938. Hospitalisée du 8.1.1975 au 15.1.1975. Cette patiente a subi en 1958 une ablation du rein droit pour une tuberculose rénale. En 1967, au cours d'une infection urinaire traitée au Negram, elle développe sur tout le corps et principalement sur les membres inférieurs des lésions érythémato-papuleuses, prurigineuses. Par la suite, elle reçoit ce traitement à plusieurs reprises et chaque prise médicamenteuse est suivie de lésions cutanées.

Examen dermatologique. Disséminés sur tout le corps et principalement sur les membres et le visage, nous trouvons des placards érythémateux, par places légèrement squameux, disparaissent à la vitro-pression. Au niveau de menton, on constate des maculo-papules fortement érythémateuses, de la taille d'un centimètre, purpuriques.

Histologie. Nombreux foyers d'exocytose et de spongiose en surface. Les capillaires du derme présentent une nécrose fibrinoïde avec de nombreux leucocytes au voisinage, mais pas de leucocytoclasie et relativement peu de globules rouges extravasés. A maints endroits, nous voyons des images de vascularite.

Examens complémentaires. VS 22/47. Ht 33%. Hb 12 g%. GB 3.000/mm³ avec répartition normale. Thrombocytes 170.000/mme. Biologie sanguine normale. Anticorps anti-nucléaires : positif à 1/160, puis à 1/640. Anticorps anti-DNA : négatifs. Cellules L.E. : négatives. Immunoélectrophorèse : augmentation des IgG et des IgA.

Latex positif à 1/80. Cryoglobulines négatives. Test de Rosette: positif pour le Negram. Recherche de foyers infectieux et, plus particulièrement, de foyers tuberculeux au niveau pulmonaire, urinaire, gynécologique, négative. Adhésivité plaquettaire : 63% pour 36% d'hématocrite (Thrombocytes 140.000/mm³).

Evolution : La présence d'anticorps antinucléaires ainsi qu'un latex positif et la légère anémie, pourraient faire penser à la présence d'une collagénose que l'on pourrait qualifier de lupique, puisque le diagnostic de lupus érythémateux ne peut être émis avec certitude, vu l'absence d'anticorps anti-DNA et l'absence de cellules L.E. Au vu des antécédents, nous avons entrepris un traitement à la Prednisone et à l'INH. Les lésions dermatologiques ont totalement régressé et l'adhésivité plaquettaire, faite un mois après la sortie de l'Hôpital, donnait 34% pour 39% d'hématocrite.

Observation 17. Monsieur G. Otto, 23.3.1932. Hospitalisé du 6.2.1975 au 19.2.1975. L'hospitalisation est motivée par une décompensation cardiaque sur cardiopathie de type non-obstructif chez un patient très obèse. Il signale également une amygdalite avec rhinite, un état grippal, ainsi que des lésions cutanées sur les membres inférieurs principalement accompagnées de prurit.

Examen dermatologique. Sur les membres inférieurs et supérieurs, lésions érythémateuses de taille variable, nécrotiques, prurigineuses, par endroits enchassées profondément dans le derme, d'aspect nodulaire.

Histologie. En surface, on note une ulcération recouverte d'une croûte séro-hématique avec destruction, non seulement de l'épiderme, mais également de la partie superficielle du derme. Audessous, on voit un vaisseau épaissi avec nécrose fibrinoïde de la paroi qui est infiltrée par des leucocytes. Il n'y a pas de leucocytoclasie, mais un infiltrat lymphocytaire qui peut s'accorder avec le diagnostic de vascularite allergique.

Examens complémentaires. VS 2/4. Ht 52%. Hb 16,3g%. GB 4.750/mm³ avec répartition normale. BW négatif. Biologie sanguine : augmentation discrète de la bilirubine totale et des transaminases SGOT. ASLO/200. Recherche de foyers infectieux au niveau ORL: rhinite sèche et troubles cochléo-vestibulaires, sinusite chronique maxillaire. Adhésivité plaquettaire : 62% pour un hématocrite à 50% avec 162.000 de thrombocytes.

Evolution. Malgré trois mois de traitement rigoureux de l'insuffisance cardiaque, nous observons une décompensation progressive, décès au début de mai 1975.

Observation 18. Madame Z. Elvira, 14.3.1907. Hospitalisée du 9.4.1975 au 27.18.1975. Patientte souffrant d'une PCE depuis une dizaine d'années, traitée récemment par des sels d'or. Elle est

hospitalisée en dermatologie pour l'apparition de lésions nodulaires et érythémateuses, indolores, sur les jambes, après la prise de sels d'or.

Examen dermatologique. Présence de lésions érythémato-nodulaires, par places nécrotiques, croûteuses en surface, d'un diamètre de 2 cm., indolores, disséminées sur la face externe des deux jambes ; au niveau de la crête tibiale, ces lésions se présentent un peu comme des ecchymoses. Toutes ces lésions se nécrosent par la suite.

Histologie. Epiderme un peu atrophique, qui recouvre une nappe de purpura importante occupant tout le derme superficiel. En dehors du purpura, il faut noter des lésions vasculaires, en particulier, des capillaires superficiels dont l'endothélium est un peu turgescant et entouré d'un manchon lymphocytaire. Plus profondément, autour des capillaires à paroi épaissie, on peut voir des cellules pycnotiques et une cytoclasie importante. Cette image est bien celle d'une vascularite allergique.

Examens complémentaires. VS 16/40. HB 11,8g%. Ht 36%. BW négatif. Leucocytes 10.550/mm³ avec augmentation des neutrophiles segmentés. Biologie sanguine normale. Latex positif à 1/640. Cellules L.E. négatives. Facteurs anti-nucléaires positifs à 1/20. Cryoprotéines négatives dans le sérum. Immunoélectrophorèse : augmentation des IgG et des IgA. Recherche de foyers infectieux négative. Examen des selles : Meyer positif à 3 reprises. Immunofluorescence d'une biopsie de peau : aucun dépôt fluorescent (anti G, A, M). Adhésivité plaquettaire : (25.6.) 69% pour un hématocrite de 37,5%. (Thrombocytes 270.000/mm³).

Evolution : Nous stoppons immédiatement le traitement par sels d'or, et l'évolution se fait vers la guérison sans qu'il y ait apparition de nouvelle lésion. Un traitement à l'Aspirine à raison de 3 g/jour normalise presque l'adhésivité plaquettaire à 54% pour un hématocrite de 29%. Malheureusement, la découverte de sang dans les selles nous a fait arrêter le traitement et, un contrôle de l'adhésivité plaquettaire faite un mois après, nous donne des valeurs à nouveau élevées (71% pour 37% d'hématocrite).

Observation 19. Monsieur L. Alexandre, 8.8.1926. Hospitalisé du 17.8.1974 au 3.9.1974. Patient de passage dans notre ville, qui présente des angines à répétition, la dernière survenue il y a 3 mois. Il est hospitalisé pour l'apparition de lésions purpuriques au niveau des deux chevilles avec arthralgies touchant d'abord les chevilles, les pieds, puis les mains, les coudes et les épaules. Les symptômes sont accompagnés d'un état subfébrile. L'état général du patient s'aggrave par la suite. Il apparaît un oedème facial, des difficultés respiratoires et des douleurs abdominales. Il n'y a aucune anamnèse médicamenteuse.

Examen dermatologique. Nombreuses lésions purpuriques d'environ 5 mm de diamètre, disséminées sur la partie antérieure des jambes, sur les chevilles où les lésions sont nécrotiques. Un oedème des chevilles peut être expliqué par les arthralgies.

Histologie. L'épiderme est normal. Dans le derme superficiel, on note une vascularite importante avec une nécrose fibrinoïde des vaisseaux du derme avoisinant. Partout, la cytoclasie est très importante. On note également la présence de quelques éosinophiles. L'image histologique est la même en profondeur qu'en surface.

Examens complémentaires. VS 31/65. Ht 35%. Hb 14 g%. GB 5880/mm³ avec légère déviation gauche. Chimisme sanguin normal. Recherche des foyers infectieux, dentaire, ORL, négative. Frottis de gorge : négatif pour les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. Recherche de parasites dans les selles : 3 fois négative. Cultures d'urine : stériles. Hémocultures : négatives. Sérologie virale : positive à 1/62 pour mycoplasma pneumoniae, témoignant d'une affection antérieure pour l'agent testé. Recherche de cryoprotéines : négative. Facteurs anti-nucléaires : négatifs. Compte d'Addis : 4.300 hématies/mm³ (normal : 2000). Plaquettes à 308.000/mm³. Adhésivité plaquettaire : 46% pour un hématoците de 35%.

Evolution. L'origine de l'affection nous paraît probablement due à un foyer infectieux dont la localisation demeure inconnue. Des tests cutanés ont permis de mettre en évidence une sensibilisation à plusieurs germes (hémophilus influenzae, pseudomonas, Klebsiella) et cela sous corticothérapie. Un traitement à la Prednisone (30 mg/j) a permis d'effacer rapidement les lésions purpuriques et de normaliser les fonctions rénales. Nous avons stérilisé les foyers infectieux par une antibiothérapie à large spectre.

Observation 20. Madame C. Carmen, 25.3.1924. Cette patiente consulte la polyclinique de dermatologie du 22.10 au 29.10.1973. Elle est envoyée par son médecin traitant étant donné qu'elle présentait, sur les membres inférieurs, des lésions cutanées qui évoluent depuis 6 mois. Elle souffre d'une pyélonéphrite à Escherichia Coli et fut longtemps traitée à l'Aspirine pour des douleurs articulaires. Les lésions cutanées se sont, dit-elle, aggravées par l'Aspirine.

Examen dermatologique. Nous constatons de nombreuses lésions nodulaires, purpuriques, légèrement ecchymotiques, d'un demi-centimètre de diamètre, localisées sur les jambes et la face interne des cuisses. Sur les chevilles, ces lésions sont nécrotiques et indolores. Nous notons également quelques lésions purpuriques sur les membres supérieurs et le tronc.

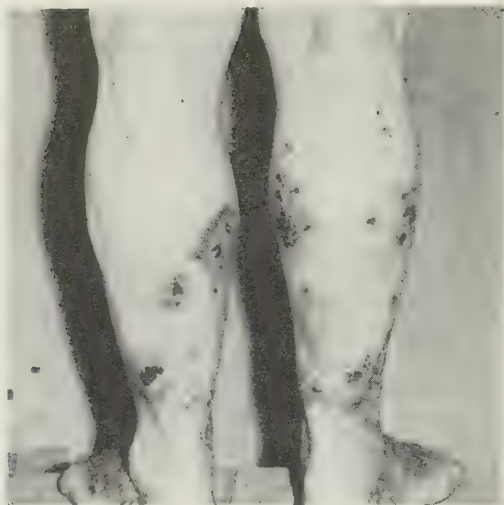


Fig. 1 : Observation N° 7. Lésions purpuriques, de taille variable, sur les membres inférieurs. Nombreux éléments ulcéro-nécrotiques.



Fig. 2 : Détail d'éléments nécrotiques.

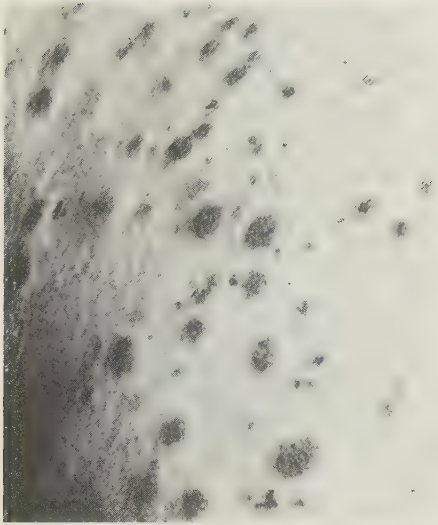


Fig. 3 : Observation N^o 12. Semis de lésions purpuriques de taille variable sur les membres inférieurs et la ceinture pelvienne.

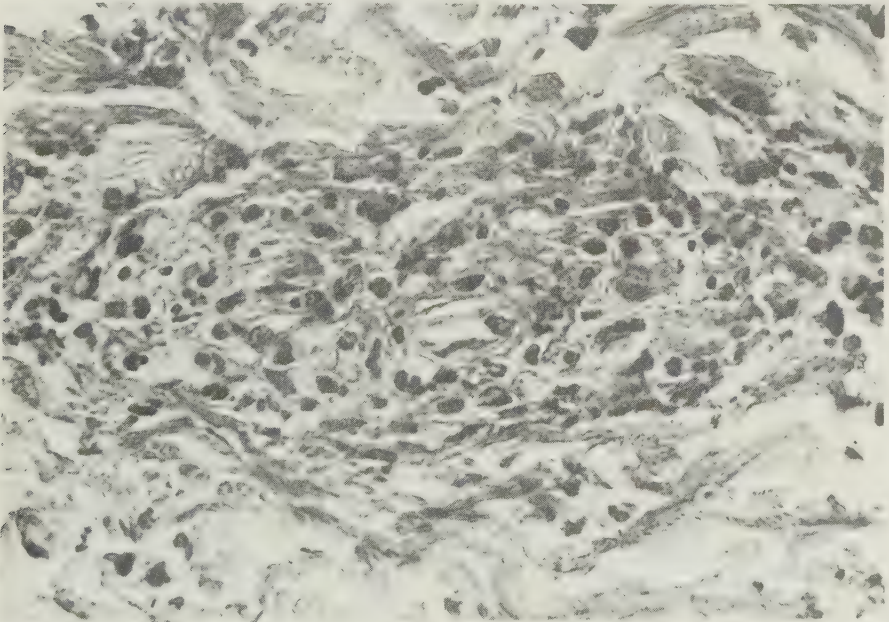


Fig. 4 : Vaisseau ectasié bourré de polynucléaires dans le derme moyen avec infiltrat périvasculaire composé de polynucléaires en cytocalasie. Obs. N^o 12 (coloration H.E. x 800).

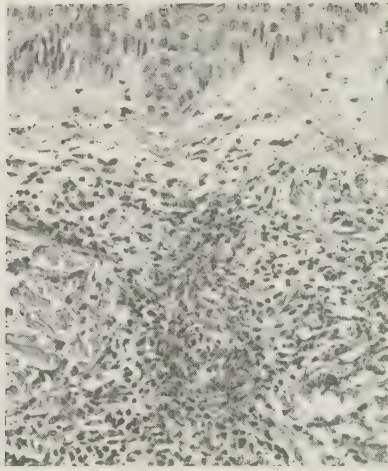


Fig. 5 : Purpura périvasculaire avec discrète capillarite et extravasation de globules rouges au niveau du derme superficiel. Obs. N^o 5. (H.E. X 315).

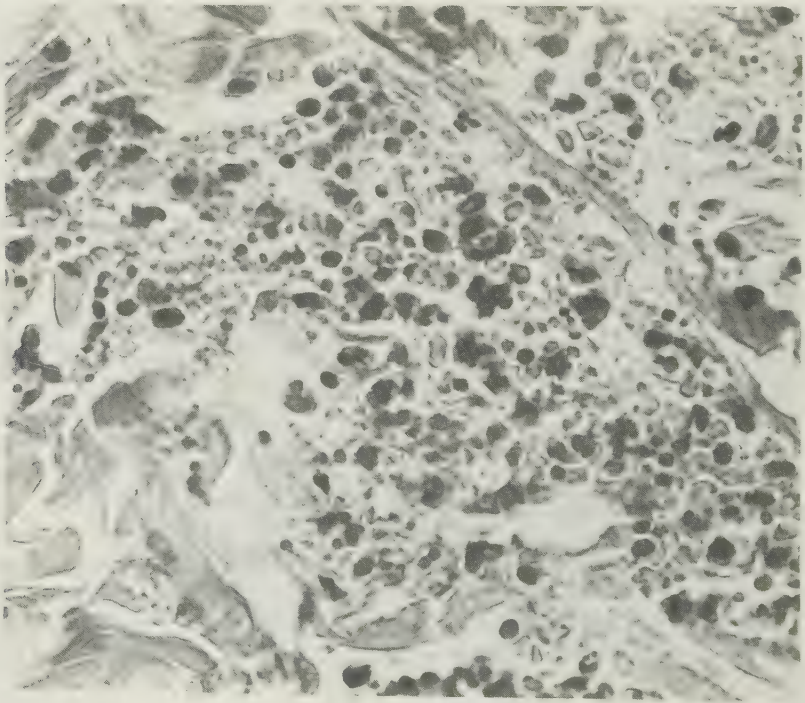


Fig. 6 : Détail de la fig. 5 : Extravasation de globules rouges. Importante cytolasie (H. E X 800).

Chapitre V

RESULTATS

=====

L'analyse des vingt cas décrits nous permet de tirer des renseignements intéressants ; cependant, nous sommes parfois limités par l'étude partiellement rétrospective ainsi que par le manque de certaines données.

Age et sexe. Parmi les malades examinés, 60% sont du sexe féminin. La moyenne d'âge se situe aux environs de 50 ans, les extrêmes étant 81 et 22 ans. Il ne semble pas y avoir une classe d'âge plus touchée par les vascularites qu'une autre. Il semble que le jeune âge soit épargné, dans la règle.

Etiologie. L'analyse des résultats obtenus démontre que, dans 6 cas, l'étiologie est médicamenteuse ; dans 7 cas, elle est due à une allergie bactérienne liée à une infection focale. Dans les 7 cas restants, l'étiologie reste incertaine ou inconnue.

Histologie. L'examen microscopique a été pratiqué dans 20 cas : Il s'avère que toutes les lésions cutanées décrites comme purpura nodulaire et nécrotique, soit 12 cas, appartiennent au type histologique I (angéites leucocytoclasiques nécrotiques) et, dans 5 cas sur 12, nous avons trouvé une origine infectieuse à ce type, sans jamais trouver d'origine médicamenteuse.

Les purpuras non nécrotiques appartiennent, dans 7 cas sur 8, au type histologique II (angéites leucocytoclasiques non nécrotiques) et, dans 1 cas, au type histologique III (angéites lymphohistiocytaires).

L'origine infectieuse a été mise en évidence dans 2 cas, l'origine médicamenteuse dans 4 cas, celle-ci reste inconnue dans 2 cas.

Vitesse de sédimentation. Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre le type histologique et l'augmentation de la vitesse de sédimentation, ni même de corrélation avec les autres paramètres. Ceci est probablement dû au fait qu'ils se surajoutent aux vascularites, d'autres facteurs influençant la vitesse de sédimentation directement ou indirectement. Elle reste modérément élevée presque dans tous les cas ; elle est sensiblement plus élevée dans les quelques cas où nous constatons une augmentation significative des immunoglobulines à l'immunoélectrophorèse.

Immunoélectrophorèse. Cet examen a été pratiqué chez 17 malades. Nous constatons une augmentation significative des immunoglobulines dans 10 cas ; chez 6 malades, celle-ci reste normale.

Dans 1 cas, nous constatons une diminution des immunoglobulines.

Chez 2 patients, nous observons une augmentation des IgG, IgA et IgM. Chez 5 patients, une augmentation des IgG et IgA. Chez 1 patient, une augmentation des IgM et des IgA. Et chez 2 patients, une augmentation des IgA seules.

La corrélation qui pourrait exister entre le type histologique et la lésion cutanée n'est pas significative.

Immunofluorescence. Cet examen a été pratiqué chez 6 malades seulement. A part 1 cas avec positivité IgA, nous n'avons pu déceler, ni immunoglobuline, ni complément. Par contre, 3 cas sur 6 sont positifs pour les équivalents antigéniques du fibrinogène, c'est-à-dire que nous avons la preuve d'une vasculite thrombosante. Les dépôts d'équivalent antigénique du fibrinogène se retrouvent dans la vascularite allergique de type I (2 cas) et de type II (1 cas). Dans les 3 autres cas restants, nous n'avons pu mettre en évidence de dépôt fluorescent.

Autres examens pathologiques. Il est intéressant de remarquer que, dans 4 cas, nous avons un latex positif associé, dans 2 cas, avec des facteurs antinucléaires positifs (PCE connue dans 1 cas).

Les ASLO étaient augmentées dans 2 cas avec foyers à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. Nous avons également vu 1 cas de vascularite associé à un diabète. Dans un autre cas de vascularite à étiologie médicamenteuse, nous avons constaté une éosinophilie à 13%. Dans tous les autres cas, cet examen est resté dans des valeurs normales.

D'autres vascularites montraient des tests microbiens positifs (2 cas) et, dans 1 cas à étiologie inconnue, une sérologie virale positive pour mycoplasma pneumoniae.

Adhésivité plaquettaire. Nous abordons le thème principal de notre sujet, et en tirons quelques corrélations significatives: 1) l'adhésivité plaquettaire est augmentée de façon significative dans 15 cas de vascularite allergique sur 20 (soit dans 75% des cas). Dans 3 cas, la valeur était à la limite supérieure de la norme, 2) dans 5 cas de vascularite, les valeurs de l'adhésivité plaquettaire étaient spontanément normales, 3) l'étiologie de la vascularite, qu'elle soit médicamenteuse ou infectieuse, ne semble pas influencer les valeurs de l'adhésivité plaquettaire bien que, dans les 6 vascularites médicamenteuses avec test de Rosette ou TTL positifs pour le médicament incriminé, l'adhésivité plaquettaire soit élevée et que,

dans les 7 vascularites à étiologie bactérienne, les valeurs de l'adhésivité plaquettaire soient modérément augmentées.

Adhésivité plaquettaire après traitement avec Persantine et Aspirine. Nous avons fait un ou plusieurs contrôles de l'adhésivité plaquettaire dans les intervalles d'un mois chez 10 patients. Parmi ceux-ci, 5 cas de vascularite à adhésivité plaquettaire élevée ont reçu un traitement de Persantine-Aspirine pendant un mois au minimum. Le contrôle après 4 semaines a montré une normalisation de l'adhésivité plaquettaire dans 4 cas sur 5.

Les vascularites qui n'ont pas fait l'objet d'un traitement de leur hyperadhésivité plaquettaire, soit 5 cas, mais dont le contrôle de l'adhésivité plaquettaire a été fait après 4 semaines, ont vu :

- dans un cas, l'adhésivité plaquettaire augmentée ;
- dans quatre cas, l'adhésivité plaquettaire diminuée de façon significative, particulièrement dans deux cas chez lesquels fut introduite une corticothérapie.

Chapitre VI

DISCUSSION

=====

Les vascularites allergiques, par leurs modifications histologiques et par celles de l'hémostase (atteinte des petits vaisseaux, agrégation plaquettaire, etc.), font partie d'un vaste groupe de maladies rassemblant les vascularites (virus, vaccin, mononucléose, rickettsiose, typhose), le purpura thrombotique-thrombocytopénique (purpura, hémolyse, agregation plaquettaire disséminée), la CIVD, l'anémie hémolytique microangiopathique (Gasser) et le Sanarelli Schwartzman.

Pour l'instant, peu d'études statistiquement valables ont été faites sur les moyens de traiter ce genre d'affection. A côté des thérapeutiques anticoagulantes destinées à prévenir ou retarder l'apparition de fibrine, il était normal que l'on cherche à élargir l'arsenal anti-thrombotique dont nous disposons en y ajoutant des substances capables de diminuer la réactivité plaquettaire en présence de lésions pariétales que nous ne savons, ni déceler, ni prévenir.

Bouvier et ses coll. se sont particulièrement intéressés au comportement plaquettaire, chez le sujet normal d'abord, puis chez les sujets atteints de maladie thrombo-embolique. Ils ont étudié une série de substances qui participent toutes in-vivo à l'induction des modifications thrombocytaires qui nous intéressent, en différenciant leurs effets. Ils ont mis en évidence une hyperréactivité plaquettaire dans beaucoup de conditions pathologiques. Il s'agit de la période post-opératoire, du post-partum; puis, on a étendu ces études aux patients souffrant d'infarctus du myocarde, d'hypertension pulmonaire et, enfin, aux malades souffrant de thromboses multiples, artérielles ou veineuses. L'intérêt de ces travaux et peut-être du nôtre, est qu'ils permettent d'identifier des substances capables d'inhiber la réponse plaquettaire dans des conditions bien déterminées. En dehors de celles dont les effets sont importants pour l'étude de la physiologie et de la pathologie plaquettaire (prostaglandines E₁, adénosine, dichloro-adénosine) mais qui sont inutilisables cliniquement en raison de leur toxicité, nous voulons citer ici quelques types d'inhibiteurs dont l'étude a été poussée in-vitro au point qu'elle a permis une différenciation nette des modèles d'inhibiteurs dont deux, au moins, ont déjà fait l'objet d'études cliniques importantes: l'acide acétyl-salicylique ou aspirine et le Dipyridamole ou persantine, déjà utilisés à faible dose comme vaso-dilatateur coronarien.

Nous savons, par de nombreux travaux in-vitro qui tous ont conduit à considérer l'emploi thérapeutique de médicaments ayant des effets sur le comportement plaquettaire, que l'Aspirine inhibe la seconde vague d'agrégation qui correspond à la libération d'ADP endoplaquettaire, tandis que le Dipyridamole a un effet désagrégant net. Du point de vue de la pathologie expérimentale, de très nombreuses publications ont paru dans les dix dernières années permettant de confirmer in-vivo certains des résultats acquis au laboratoire en préparant la voie aux essais cliniques. Comme nous l'avons dit précédemment, le Dipyridamole et l'Aspirine, ou l'association des deux substances, ont fait l'objet de nombreux travaux in-vivo. Force nous est de reconnaître cependant qu'aucune des investigations publiées à ce jour ne porte sur un nombre de patient assez grand pour qu'elle soit statistiquement informative; de plus, les travaux concernant la valeur thérapeutique anti-thrombotique à visée plaquettaire de ces médicaments sont restés relativement marginaux par rapport aux grands problèmes de la maladie thromboembolique. Actuellement, les documents les plus importants sont ceux qui concernent une étude faite sur les porteurs

de prothèse valvulaire ayant présenté des complications telles que : hémolyse discrète, consommation plaquettaire, formation d'agrégats au niveau du matériel synthétique souvent responsable d'embolie cérébrale et de survie plaquettaire diminuée (Harker et Slichter, 1970).

Ces auteurs ont démontré, pour la première fois, que l'administration conjuguée d'Aspirine et de Dipyridamole était capable de restituer une demi-vie plaquettaire normale et de diminuer simultanément l'incidence d'embolie cérébrale. Une autre étude (Matlof 1969) semble démontrer elle aussi les effets protecteurs du Dipyridamole.

Kummer et Hunziker (1973) ont étudié 20 patients porteurs de valves et ont confirmé, chez nombre d'entre eux, la diminution de la survie plaquettaire et sa correction partielle par la combinaison Aspirine et Dipyridamole. Un autre exemple de situation où le traitement associé Aspirine-Dipyridamole a donné des résultats satisfaisants est l'anémie hémolytique dite microangiopathique. Cette affection, comme nous l'avons vu précédemment, est une maladie aiguë, dramatique, qui implique une hémolyse avec schistocytes circulants (hématies cassées), thrombopénie et une coagulopathie de consommation avec coagulation intra-vasculaire disséminée ou localisée. Ce syndrome, qui résiste à des thérapeutiques majeures telles que corticothérapie ou l'héparine à dose coagulante, cède à l'administration de Persantine-Aspirine. De tels cas ont été rapportés par Jobin (1970), Giromini et coll. (1972) et par Bouvier (1973).

Un autre phénomène marginal est celui du rejet des allogreffes. On sait que le rejet est précédé d'une intense desquamation endothéliale au niveau des capillaires du tissu greffé, et que les phénomènes thrombotiques souvent décrits ne sont que secondaires à ces lésions pariétales. On sait, par certaines études, qu'une diminution notoire des lésions vasculaires lors du rejet d'allogreffe peut être obtenue par l'association Dipyridamole-Héparine ou Phénindione, et que le rejet est ainsi évité. La similitude de ces lésions avec celles de l'hypertension maligne, de la microangiopathie, de la toxémie et de certaine glomérulonéphrite, a conduit certains à traiter de la même manière toutes ces affections (Kincaid-Smith 1969).

Le problème a été revu dans la toxémie gravidique à cause de l'évidence suggérant que les lésions primaires, ici encore, relèvent d'une coagulopathie localisée au placenta et atteignent d'autres organes, dont le rein maternel. Dans les

étapes pré-éclampiques, on a pu démontrer des signes de consommation (Henderson 1970), et certains auteurs (Bonnard 1972 et Wardle 1972) ont traité ces états avec des résultats favorables par le Dipyridamole et l'Héparine.

Cependant, les deux groupes de maladies artérielles qui nous intéressent le plus, ceux-mêmes dans lesquels les traitements antithrombotiques actuellement employés se sont révélés décevants à long terme, sont les maladies coronariennes et celles de la circulation cérébrale. Pour celles-ci, quelques travaux préliminaires sur les effets de l'Aspirine injectable semblent prometteurs mais, actuellement, nous ne disposons d'aucune étude satisfaisante sur les thromboses coronariennes parce qu'il est difficile d'investiguer sur une large échelle.

Harker et Slichter (1973) ont étudié la demi-vie des plaquettes, du fibrinogène et du plasminogène chez des sujets présentant des thromboses veineuses, des thromboses artérielles (coronaires et cérébrales incluses). Dans le premier groupe, les trois paramètres sont modifiés dans le sens d'une demi-vie nettement diminuée avec retour à la norme sous Héparine ou dicoumarinique et sans qu'on note d'effets des anti-agrégants. Chez les artériels, on observe une diminution marquée de la demi-vie plaquettaire, mais pas de modification de celle du plasminogène et du fibrinogène. Dans ces cas, la combinaison Persantine-Aspirine inhibe complètement cette consommation plaquettaire alors que l'Héparine est sans effet.

Ce type de traitement est facilement contrôlable et fait prendre peu de risques au malade. La prévention des maladies thrombo-emboliques post-opératoires a été également étudiée par Jekiel et coll. (1973). Il apparaît qu'une dose optimale de Persantine-Aspirine pré-opératoire ne modifie en aucune façon l'hémostase chirurgicale, tout en conférant un degré de protection significatif envers la maladie thrombo-embolique post-opératoire. Notre étude des vascularites apporte un élément de plus dans ce domaine, même si notre travail basé sur 20 cas n'est pas statistique. Dans la majorité des cas où nous avons employé des anti-agrégants plaquettaires (Persantine-Aspirine), nous avons vu une évolution favorable des lésions. Il faut cependant noter que ce traitement était associé à un traitement plus général des vascularites allergiques, dont nous allons parler dans le prochain chapitre.

Chapitre VII

TRAITEMENT

=====

Le traitement idéal des vascularites allergiques comme celui des autres affections devrait être étiopathogénique ; pour ce faire, il conviendrait d'en supprimer la cause et d'en guérir les effets. La cause des vascularites allergiques, comme nous l'avons vu précédemment, c'est l'antigène qui peut être d'origine exogène (bactéries, virus ou médicaments) ou endogène (autres antigènes). La découverte de l'agent causal est malheureusement souvent très difficile à faire. Les effets sont constitués par des altérations produites au niveau de la paroi vasculaire par les complexes antigènes-anticorps avec formation de microthrombi (agrégats plaquettaires, fibrine). Si un traitement jouant sur tous ces facteurs paraît irréalisable, on peut tenter de faire un essai théorique de groupement des moyens thérapeutiques à visée étiopathogénique dont nous disposons. Les traitements à visée étiologique se résument en traitements : 1) antibactérien (antibiotiques, antiviraux, antifongiques, traitements locaux) ; 2) "anti-médicamenteux" (suppression du médicament, antidote, chélateurs).

Parmi les traitements à visée pathogénique, il faut citer les corticostéroïdes, trop souvent employés dans une foule d'affections comportant un fond immunologique. Sur les vascularites allergiques, agissent-ils comme anti-inflammatoires ou comme immunosuppresseurs ? Les effets varient suivant les doses. A dose moyenne, ils ont un effet anti-allergique mal expliqué, car leurs interventions au niveau du complexe antigène-anticorps ou au niveau des médiateurs chimiques (Histamine) ne sont pas formellement démontrés. A dose plus forte et prolongée, ils auraient une action immunosuppressive en bloquant la production des cellules thymiques et la prolifération des cellules immuno-compétentes. Les anti-histaminiques ainsi que les anti-paludéens de synthèse ont également été essayés avec plus ou moins de succès ; l'action des premiers se fait sur les modifications vasculaires : vaso-dilatation et troubles de la perméabilité capillaire provoqués par l'Histamine. Les seconds agissent d'une manière encore mal connue, probablement à différents échelons du déroulement de ces phénomènes inflammatoires : rôle sur la formation des anticorps ? inhibition de l'action du complément ? inhibition de la réactivité antigénique des acides nucléiques à la suite de leur dénaturation ? action sur les médiateurs chimiques de l'inflammation ? action sur les vaisseaux ?

Les immuno-dépresseurs n'ont pas manqué d'être proposés dans les vascularites allergiques. On sait qu'ils sont destinés à s'attaquer, de façon plus ou moins spécifique, aux éléments constitutants du système immunitaire. Il était donc logique de lutter contre la prolifération active de certaines lignées intervenant, aussi bien dans les processus immunitaires à médiation cellulaire, que dans ceux comportant une hyperproduction d'anticorps humoraux, en se servant des drogues initialement destinées à inhiber la multiplication de cellules néoplasiques. Les affections cependant les plus souvent traitées par immuno-dépresseurs comme la Cyclophosphamide ont été la granulomatose de Wegener, la périartérite noueuse systémique ou cutanée, certains purpuras et les collagénoses.

Les anti-bactériens : La participation des infections bactériennes dans la genèse des vascularites allergiques directes ou indirectes, avec ou sans infection focale, est souvent mise en avant ; aussi, la thérapeutique anti-bactérienne est celle fréquemment utilisée.

Parmi les antibiotiques à large spectre, souvent indiqués dans le traitement des vascularites allergiques dites infectieuses, le triacétyl-oléandomycine apparaît comme particulièrement intéressant, si l'on en croit des publications récentes qui avancent que ce produit posséderait aussi des propriétés pharmacologiques de type anti-inflammatoire. Ces propriétés restent encore hypothétiques (potentialisation du cortisol endogène, action immuno-suppressive identique à celle de l'hydrocortisone). Le Chloramphénicol pourrait être employé dans le traitement des vascularites allergiques pendant une brève période ; outre ses qualités anti-bactériennes, il serait aussi immuno-dépresseur, bloquant la synthèse des protéines nouvelles tel qu'un anticorps. Enfin, l'Isoniazide pourrait avoir une action immuno-suppressive possible, inhibiteur des substances "slow-reactive" de l'anaphylaxie. Ces propriétés pourraient être exploitées en dehors du traitement des vascularites tuberculeuses.

Le problème de l'infection focale. L'intérêt des relations entre l'infection focale et l'allergie bactérienne pyococcique ou tuberculeuse est toujours d'actualité. Mais l'importance allouée n'est pas aussi exclusive. En dehors des sensibilisations directes, un foyer infectieux pourrait induire une sensibilisation hétéro-allergique de type Sanarelli-Schwarzmann. Quoi qu'il en soit, il faut rechercher les foyers septiques classiques : dentaires, sinus, rhinopharyngés, pulmonaires, de cholécystite, de pyélonéphrite, etc ..., même si l'évidence nette du foyer n'existe pas.

Les méthodes de désensibilisation spécifique sont encore très controversées et sont souvent qualifiées de plus empiriques que scientifiques. Cependant, malgré un nombre impressionnant d'échecs, il faut retenir quelques succès.

Traitement des altérations de la paroi vasculaire.
Il est logique d'essayer de remédier aux altérations pariétales qui marquent les vascularites allergiques.

Citons d'abord les traitements à visée fibrinolytique. Les travaux anglais recommandent les traitements fibrinolytiques dans les vascularites allergiques. Ces potentialisateurs de l'activité fibrinolytique, moins explosifs que l'urokinase ou la streptokinase, ont été utilisés à long terme dans les vascularites cutanées, en particulier la phenformine et l'éthyloestrenol. Cette association d'un biguanide et d'un anabolisant est administrée par voie orale ; cependant, les effets bénéfiques sont lents à obtenir et ne s'observent qu'au bout de 3-6 mois. Rappelons que l'association phenformine-éthyloestrenol a tenu la vedette du premier symposium international sur les thrombolytiques, organisé à Paris (Médecine Mondiale 20 février 1973). Ces drogues fibrinolytiques mineures ont donné à Cunliffe des succès dans les vascularites nodulaires.

Les anti-agrégants ont également leur place dans le traitement des altérations pariétales. Nous avons déjà parlé longuement des effets de l'Aspirine et du Dipyridamole et de leurs utilisations dans les maladies comportant des phénomènes thrombotiques.

Citons encore l'effet favorable du Dextran, principalement dans les vascularites cutanées à tendance ichémiante et ulcéralive (Issroff 1971), (Cunliffe et Menon 1971).

Les anticoagulants, l'héparinothérapie semblent bien au premier plan du traitement du purpura fulminans méningococcique dont la pathogénie actuelle fait intervenir un choc endotoxinique et un phénomène de Sanarelli-Schwarzmann, générateur de thromboses intra-vasculaires diffuses. Nous n'avons pas eu l'occasion d'en examiner l'utilité dans les vascularites allergiques cutanées, mais quelques auteurs ont obtenu de bons résultats, principalement dans les vascularites nécrosantes avec dysglobulinémie et souvent en association avec une corticothérapie (Temime 1969). Pour être complet, il faut encore citer les divers moyens mécaniques adjuvants au traitement médicamenteux, qui sont des moyens d'éviter la stase orthostatique: surélévation des jambes dans le lit, compression et contention élastique des jambes (bandes, bas, etc...).

Il va sans dire que, dans quelques cas, la suppression d'un allergène médicamenteux constituera l'unique thérapeutique de la maladie.

En conclusion de ce chapitre, nous constatons que le traitement pourra être initialement anti-inflammatoire ou anti-bactérien dans la plupart des cas. Il paraît souhaitable parfois d'envisager une corticothérapie ou une thérapeutique immuno-dépressive. Conjointement interviendra une thérapeutique dite de fond contre le ou les processus pathogéniques (d'origine immunologique ou hémodynamique). On luttera également contre les foyers bactériens et, dans quelques cas, on tentera une désensibilisation.

Enfin, si l'existence d'un processus d'angéite avec coagulopathie ou CIVD est démontrée (biopsie), il sera utile d'administrer des antiagrégants ou de proposer même un traitement anticoagulant de la phase aiguë.

No OBSER- VATION	AGE ET SEXE	LÉSIONS CUTANÉES	HISTOLOGIE			ADHESIVITE PLAQUETTAIRE EN %			ETIOLOGIE	
			Type 1	Type 2	Type 3	Avant ttt	Après ttt	Rosette/TTL	Foyer infecti	
01	H-62	purpura nodu- laire et nécro- tique	+			34 %	53 %	-		gingivite
02	H-81	purpura nodu- laire et nécro- tique	+			53 %	-	-		-
03	F-64	vascularite al- lergique dermi- que	+			73 %	69 %	-		-
04	F-72	purpura non nécrotique			+	70 %	56 %	+ Eraldine		urinaire
05	F-22	purpura non nécrotique (Schönlein H.)		+		47 %	-	-		gorge
06	H-80	purpura nécro- tique	+			60 %	41 %	-		-
07	H-71	purpura non nécrotique (Schönlein H.)		+		55 %	-			gorge
08	H-61	purpura nécro- tique	+			68 %	-	-		dentaire
09	F-51	purpura nodu- laire et nécro- tique	+			56 %	-	+ Ampicilline		pulmonaire
10	F-59	purpura non nécrotique		+		72 %	56 %	+ Seresta + Nivaquine		-
11	F-58	purpura non nécrotique		+		76 %	52 %	+ Aspirine		-
12	H-58	purpura non nécrotique		+		54 %	-	-		-
13	F-73	purpura nécro- tique	+			63 %	57 %	-		dentaire
14	F-59	papules purpu- riques à évolu- tion nécroti- que	+			48 %	-	-		urinaire syndrome pal
15	F-77	purpura non nécrotique		+		41 %	-	-		phlébite perforée
16	F-37	purpura non nécrotique		+		63 %	34 %	+ Negram		-
17	H-43	purpura nodu- laire et nécro- tique	+			62 %	-	-		- sinus maxillaire - amygdal
18	F-68	purpura nodu- laire et nécro- tique	+			69 %	54 %	+ sels d'or		-
19	H-49	purpura nécro- tique	+			46 %	-	-		?
20	F-51	purpura nodu- laire et nécro- tique	+			57 %	41 %	-		pyéloné

Sérologie	V S	IMMUNO- ELECTROPHORESE	AUTRES EXAMENS PATHOLOGIQUES	IMMUNO- FLUORESCENCE	TRAITEMENT DES LESIONS CUTANÉES		EVOLUTION DES LESIONS CUTANÉES
					Local	Général	
-	29/52	/ IgG-IgA	glycémie à jeun = 2,15	+	-		amélioration
-	21/30	N	↑ phosphatases alcalines	+	Terramycine		guérison
-	9/24	/ IgM	-	+	Aspirine-Persantine		peu d'amélioration
Chlamydia	55/87	-	-	+	Antibiothérapie Aspirine-Persantine		guérison
Stylococcus dorsalis	22/30	N	A S L O 320	Fibrinogène	+	Erythromycine	guérison partielle
-	45/82	/ IgA	-	+	Corticothérapie Aspirine-Persantine		guérison
Stylococcus hémolyti- cus A.	42/72	N	A S L O 700		+	Antibiothérapie	guérison
-	22/38	/ IgG-IgA	Test microbien pour streptococcus hémolytique	+	Aspirine-Persantine		Aucun changement
Chlamydia	32/58	/ IgA	-	Fibrinogène IgA	+	-	amélioration
-	33/65	/ IgG, IgA, IgM	Eosinophiles = 13 %		Arrêt des médicaments incriminés		guérison
-	63/98	/ IgA-IgG	Latex +	+	Corticothérapie		peu d'amélioration
-	16/42	N	Traité pour lymphosarcome	+	-		amélioration
Stylococcus dorsalis	11/26	N	Test microbien + pour proteus	+	Corticothérapie		guérison
Chlamydia littoralis	26/47	N	Mantoux ++	Ø dépôt fluorescent	-	Antibiothérapie	guérison
-	25/42	/ IgA, IgG, IgM	Latex + 1/166	Ø dépôt fluorescent	+	-	guérison et récurrence
-	22/47	/ IgG, IgA	Latex + 1/80 Facteur anti- nucléaire + 1/640	+	Corticothérapie + INH		guérison
?	2/4	-	↑ SGOT SGPT			Décédée au cours du traitement de la maladie pri- mitive (cardiomyopathie)	
-	16/40	/ IgG-IgA	Latex + 1/640 Facteur anti- nucléaire +	Ø dépôt fluorescent	+	Arrêt des sels d'or	guérison
-	31/65	-	Sérologie vira- le + 1/32 myco- plasme pneumoniae	+	Corticothérapie + Antibiothérapie		guérison
Chlamydia	18/36	/ IgM-IgA	-	Fibrinogène	+	Antibiothérapie + Aspirine-Persantine	peu d'amélioration

BIBLIOGRAPHIE

=====

- ALARCON-SEGOVIA R. and BROWN J. Degradation products of fibrinogen in connective tissue disorders. *Rev. Invest. Clin.* 23;43-47, 1971.
- BAUMGARTNER H.R. Platelet interaction with vascular structures. *Thrombos.Diath.haemorrh.* (Stuttg). Suppl.51; 161-176, 1972.
- BAUMGARTNER H.R., STEMMERMANN M.B. and SPAET T.H. Adhesion of blood platelets to subendothelial surfaces : distinct from adhesion to collagen. *Experientia* 27; 283-285, 1971.
- BONNAR J. Pregnancy and coagulation. VIIth Conference on Microcirculation. European Soc. Microcirculation Aberdeen, 1972.
- BOUVIER C.A. et CHERVET D. Platelet abnormalities in cerebrovascular diseases. In : Platelet aggregation in the pathogenesis of cerebrovascular disorders. Rome, October 1974 (Abstract).
- BOUVIER C.A. et RITSCHARD J. Anomalies du comportement plaquettaire lors d'infarctus du myocarde. *Bruxelles med.*, 11, 623-634, 1970.
- BOUVIER C.A. et RITSCHARD J. Microangiopathic Anemia ; Results of platelet "Protective" therapy. (Abstract) IV Int. Congr. on Thrombosis and Haemostasis, Vienne, 1973.
- COCHRANE C.G. and ALKIN B.S. Polymorphonuclear leucocytes in immunologic reactions. The destruction of vascular basement membrane "in vivo" and in vitro". *J. Exp. Med.* 124, 733-752, 1966.
- COCHRANE C.G., WEIGLE W.O. and DIXON F.J. The role of polymorphonuclear leucocytes in the initiation and cessation of the Arthus vasculitis. *J. exp. Med.* 110,, 481-494, 1959.
- COONS A.H. and KAPLAN M.H. Localisation of antigen on tissue cells. Improvement in a method for the detection of antigens by mean of fluorescent antibody. *J. Exp.Med.* 91, 1-13, 1950.
- COX A.J. Pathologic changes in hypersensitivity angetitis. The skin Int. Academy of Pathol. monograph. The Williams and Wilkins Company. Baltimore, 279-292, 1971.
- CREAM J.J. Anti complementary sera in cutaneous vasculitis. *Brit. J. Derm.* 89, 555-560, 1973.
- CUNLIFF W.J.and MENON I.S. Blood Fibrinolytic activity in disease of small blood vessels and the effect of low weight dextran. *Brit. J. Derm.*, 81, 220-225, 1969.
- CUNLIFF W.J. and MENON I.S. Local Fibrinolytic activity in patients with cutaneous vasculitis. *Brit. J. Derm.* 84, 99-105, 1971.
- DIXON F.J., FELDMAN J. and VASQUEZ J.J. Experimental GN. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* 113, 899-920, 1961.

- DIXON F.J., VASQUEZ J.J., WEIGLE W.O. and COCHRANE C.G. Pathogenesis of serum sickness. Arch. Path. (Chicago) 65, 18-28, 1958.
- DODMAN B., CUNLIFF W.J., ROBERTS B.E. and SIBBALD R. Clinical and Laboratory double-blind investigation on the effect of fibrinolytic therapy in patients with cutaneous vasculitis. Brit. Med. J. 2, 82-84, 1973.
- FRANCESCHETTI A.Th., BOUVIER C.A. et SCHEPENS J.M. Troubles du comportement plaquettaire en pathologie vasculaire rétinienne. Ophthalmologica 172, 259-263, 1976.
- CELL P.G.H. and COOBMS R.R.A. Clinical Aspects of Immunology. Sect IV. Blackwell Scientific Publ. Oxford, 1968.
- GIROMINI M., BOUVIER C.A., DAMI R., DENIZOT M. and JEANNET M. Effect of Dipyridamole and Aspirin in Thrombotic microangiopathy. Brit. Med. J. 1, 545-546, 1972.
- GOUGEROT H. Remarques générales nosographiques, étiologiques, pathogéniques, pronostiques sur les dermatites nodulaires. Arch. Dermatol. Syphiligr. Clin. St-Louis 5, 129-143, 1933.
- GOUGEROT H. Maladie trisymptomatique de H. Gougerot : trisymptome associant petits nodules dermiques, cocardes d'érythème, purpura. Sem. : Hôp. Paris No 20, 1311-1315, 1947.
- GOUGEROT H., DUPERRAT B. The Nodular Dermat Allergides of Gougerot. Brit. J. Derm. 66, 283-286, 1954.
- HARKER L.A. SLICHTER S.J. Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. N. Engl. J. Med. 283, 1302-1304, 1970.
- HELLEM A.J. The adhesiveness of human blood platelets in vitro. Materials, methods and definitions. Scand. J. Lab. Invest. 12 suppl. 51, 6-17, 1960.
- HENDERSON A.H., PUGSLEY D.J., THOMAS D.P. Fibrin Degradation Products in Preeclamptic Toxaemia and Eclampsia. Brit. med. J. 3, 545-547, 1970.
- ISSROFF S.W. and WHITING D.A. Low molecular weight dextran in the treatment of livedo reticularis with ulceration. Brit. J. Derm. 85, suppl. 7, 26-31, 1971.
- JABLONSKA S., GEDE K et RAESC G. Les recherches par la méthode d'immunofluorescence dans le phénomène de Schwartzmann. Arch. Bel. Dermatol. Syphiligr. 26, 363-378, 1970.
- JANOFF A. Mediators of inflammation in lysosomes of human leucocytes. Amer. J. Path. 52, 64-68, 1968.
- JEKIEL, WEISS V. et BOUVIER C.A. Preventive effects of Dipyridamole and ASA on post operative thromboembolic disease in gynecological surgery. In press 1976.
- JOBIN F. and DELAGE J.M. Aspirin and Prednisone in microangiopathic anemia. Lancet J.J., 208-210, 1970.

- KATZ D.H., UNANUE E.R. and DIXON F.J. (1968). Induction of intravascular coagulation and focal tissue necrosis in rats by administration of anti-connective tissue antibodies. *Am. J. Pathol.* 53, 835-850, 1968.
- KINCAID-SMITH P. Modifications of the vascular lesions of rejection in cadaveric renal allografts by Dipyrindamole and anticoagulants. *Lancet J.J.*, 920-922, 1969.
- KLINGE F. Die Eiweissüberempfindlichkeit (Gewebanaphylaxie) der Gelenke. *Beitr. Pathol. Anat.* 83, 185-216, 1930.
- KNITTER W.T. and COCHRANE C.G. Pathogenetic factors in vascular lesions of experimental serum sickness. *J. Exp. Med.* 122, 83-97, 1965.
- KUMMER H., HUNZIKER H.R. und ALTHAUS U. Medikamentöse Beeinflussung des Thrombozytenumsatzes bei Patienten mit Künstlichen Herzklappen. *Schweiz. Med. Wschr.* 104, 142-144, 1974.
- MAJNO G. and PALADE G.E. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability. An electron study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 11, 571-574, 1961.
- MAJNO G., PALADE G.E. and SCHOEFI G.I. Studies on inflammation II. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree : A topographic study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 11, 607-611, 1961.
- MOOLTEN S.E. and VROMAN L. Adhesiveness of blood platelets in thromboembolism and haemorrhagic disorders. *Am. J. Clin. Pathol.* 19, 701-712, 1949.
- MULLER-EBERHARD H.J., BOKISCH V.A. and BUDZKO D.B. Studies of human anaphylatoxins and their physiological control mechanism. *Immunopathology VI th. Symposium*, 1970, 191-200, Miescher P.A. Editor.
- PARISH W.E. Studies on vasculitis I. Immunoglobulins, LC, C reactive protein and bacterial antigens in cutaneous vasculitis lesions. *Clin. Allergy*, 1, 97-109, 1971.
- PARISH W.E. Studies on vasculitis II. Some properties on complexes formed of antibacterial antibodies from persons with or without cutaneous vasculitis. *Clin. Allergy* 1, 111-121, 1971.
- ROSNER P. Adhésivité plaquettaire et thrombose. *Rev. méd. Suisse Rom.* 88, 786-796, 1968.
- ROSNER P., BOUVIER C.A. et BERTHOUD S. Mesure de l'adhésivité plaquettaire au verre, (modification de la méthode de Hellem). *Nouv. Rev. Franç. Hématol.* 7, 185-194, 1967.
- RUITER M. Some further observations on allergic cutaneous arteriolitis. *Brit. J. Derm.* 66, 174-181, 1954.
- SPAET T.H. and ERICHSON R.B. The vascular walk in the pathogenesis of thrombosis. *Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl.* XXI, 67-86, 1966.

